

**Aus dem Medizinischen Zentrum für Augenheilkunde
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. W. Sekundo
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg**

**Die chirurgische Entfernung der CNV (chorioretinale
Neovaskularisationsmembranen) als Therapie der feuchten
Makuladegeneration**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Merfid Fisic aus Konjic

Marburg, 2010

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg am: 04.11.10

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund
Referent: Prof. Dr. J. Schmidt
Korreferent: Prof. Dr. R. Mengel

Meinen Eltern

Abkürzungen

| | |
|------|---|
| Abb. | Abbildung |
| IOD | intraokulärer Druck |
| AMD | altersabhängige Makuladegeneration |
| BM | Bruch-Membran |
| CNV | chorioretinale Neovaskularisation |
| ERG | Elektroretinographie |
| FAG | Fluoreszenzangiographie |
| FAMD | feuchte altersbedingte Makuladegeneration |
| GK | Glaskörper |
| IE | Internationale Einheit |
| IPE | Iris-Pigmentepithel |
| IVTA | intravitreale Triamcinolonapplikation |
| LA | linkes Auge |
| mg | Milligramm |
| mmHg | Millimeter Quecksilbersäule |
| MMP | Matrix Metalloproteinase |
| N | nervus |
| NH | Netzhaut |
| NV | Neovaskularisation |
| OCT | optische Kohärenztomographie |
| PD | Papillendurchmesser |
| PDT | photodynamische Therapie |
| PE | Pigmentepithel |
| PEDF | pigment epithelium derived factor |
| PMMA | Polymethylmetacrylat |
| ppV | pars-plana Vitrektomie |
| PVR | proliferative Vitreoretinopathie |
| RA | rechtes Auge |
| RPE | retinales Pigmentepithel |
| Tab. | Tabelle |
| VEGF | vascular endothelial growth factor |

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| 1. Einleitung | 7 |
| 1.1. Demographische Entwicklung | 10 |
| 1.2. Anatomie und Physiologie der Retina | 11 |
| 1.3. Epidemiologie und Pathogenese der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) | 15 |
| 1.4. Die subretinale Chirurgie im Rahmen einer pars plana Vitrektomie (ppV) | 22 |
| 1.5. Behandlungsmethoden der feuchten AMD | 29 |
| 1.5.1. Photodynamische Therapie | 30 |
| 1.5.2. Pharmakologische Therapie (systemische Medikation) | 33 |
| 1.5.3. Subretinale Chirurgie | 38 |
| 2. Material und Methoden | 38 |
| 2.1. Datenerhebung | 38 |
| 2.2. Die CNV-Membranextraktion in Marburg | 43 |
| 3. Ergebnisse | 44 |
| 3.1. Beschreibung des Patientenkollektivs | 44 |
| 3.2. Prä- und intraoperativ vorhandene Daten | 44 |
| 3.2.1. Alter und Geschlecht | 44 |
| 3.2.2. Häufigkeit der Augenseite | 45 |
| 3.2.3. Vorbehandlung | 46 |
| 3.2.4. Kontralaterales Auge | 47 |
| 3.2.5. Vorderer Augenabschnitt (Linsenstatus) operiertes Auge prä-, intra- und postoperativ | 47 |
| 3.2.6. Vorderer Augenabschnitt (Linsenstatus) kontralaterales Auge prä- und postoperativ | 47 |
| 3.2.7. Augeninnendruck präoperativ | 49 |
| 3.2.8. Visus präoperativ | 50 |
| 3.3. Postoperative Daten | 52 |
| 3.3.1. Klinische Nachuntersuchung | 52 |
| 3.3.1.1. Augeninnendruck | 52 |
| 3.3.1.2. Visus | 53 |
| 3.3.1.3. Subjektive Einschätzung | 53 |
| 3.3.1.4. Optische Kohärenztomographie (OCT) | 53 |
| 3.3.1.5. Gesichtsfeldbestimmung | 54 |
| 3.3.1.6. Fluoreszenzangiographie | 54 |
| 3.3.1.7. Postoperativer funduskopischer Befund | 54 |
| 3.3.2. Kombinationsbehandlung | 55 |
| 3.3.3. Blutung | 55 |
| 3.3.4. Ablatio retinae (peripher, rhegmatogen) | 56 |
| 3.3.5. CNV-Rezidiv | 56 |

| | |
|---|-----------|
| 3.3.6. Kryokoagulation | 57 |
| 3.3.7. Photodynamische Therapie (PDT) | 57 |
| 3.3.8. Re-Vitrektomie | 57 |
| 3.4. T-Test-Analyse | 57 |
| 3.5. Korrelation nach Pearson | 59 |
| 3.6. Regression | 62 |
| 3.7. Therapievergleich | 65 |
| 4. Diskussion | 67 |
| 5. Zusammenfassung | 74 |
| 6. Literaturverzeichnis | 76 |
| 7. Verzeichnis der akademischen Lehrer | 85 |
| 8. Danksagung | 86 |

1. Einleitung

Anfang des 21. Jahrhunderts ist die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) die häufigste Ursache für den Verlust des zentralen Sehens und des Lesevermögens in den Industrienationen. Es handelt sich dabei um eine Erkrankung, die sich im hinteren Augenabschnitt, an der Netzhaut, manifestiert, siehe Abb. 1 und 2. Die Netzhaut kleidet das Augenninnere als lichtsensible neuroretinale Struktur aus und hat etwa die Größe eines 5-Mark-Stücks. Nur der zentrale Anteil der Netzhaut hat dicht gepackt mit speziellen Photorezeptoren (Zapfen) ein so hohes Auflösungsvermögen, dass damit Lesen möglich ist. Dieser zentrale Anteil der Netzhaut, auch Fleck des schärfsten Sehens oder Macula lutea genannt, liegt im Fokus der optischen Medien Hornhaut und Linse. An dieser Stelle der Netzhaut findet die Fixation statt. Die periphere Netzhaut dient der Erfassung des Gesichtsfeldes und ermöglicht über das Hell/Dunkel-Sehen und die Wahrnehmung von Bewegung eine Orientierung im Raum. Bei der AMD kommt es wahrscheinlich aufgrund von degenerativen Veränderungen zu einer meist progredienten Zerstörung des makulären Gewebes und damit eines Verlustes des zentralen und scharfen Sehens bei Erhalt des peripheren Gesichtsfeldes. Die AMD tritt meist bilateral auf, häufig jedoch mit unterschiedlichem Ausprägungsgrad. Die betroffenen Patienten sind durch die AMD in ihrem täglichen Leben häufig stark eingeschränkt. Aufgrund der demographischen Entwicklung kommt der Behandlung dieser Erkrankung eine immer größere Bedeutung zu. Eine Therapie war bis vor wenigen Jahren nicht möglich, derzeit werden verschiedenste Behandlungsansätze erforscht. Die AMD kommt in zwei verschiedenen Formen vor, wobei entsprechend ihrem angiographischen Erscheinungsbild zwischen trockener und feuchter bzw. exsudativer Form differenziert wird. Die trockene Form, die weniger progredient ist und sich in Form von Drusen zeigt, ist bis dato keiner Therapie zugänglich. Bei der feuchten Form der AMD kommt es zu einem raschen Sehverlust, sodass die exsudativen Läsionen eine zeitnahe Therapie erfordern. Die feuchte AMD ist charakterisiert durch eine deutliche Visusreduktion, ein Zentralskotom, Verzerrt-Sehen sowie Veränderungen der Farbwahrnehmung. Im Anfangsstadium sind meist Drusen zu beobachten. Weiter fortgeschritten durchbrechen chorioidale Neovaskularisationen die Bruch'sche Membran und bilden durch anhaltende Exsudation und Vernarbung subretinale Membranen aus.

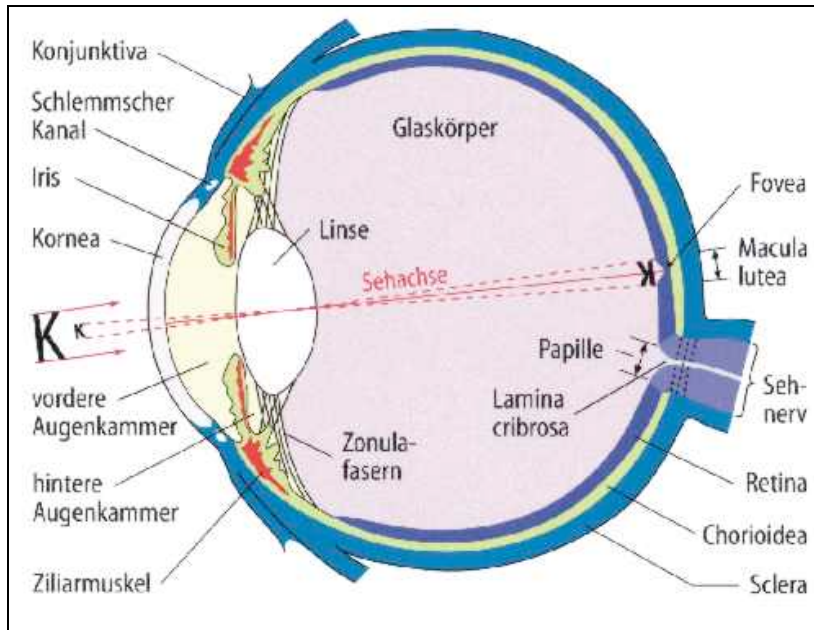


Abbildung 1: Schematischer Aufbau des Auges: Rechts befindet sich die Macula lutea mit der Fovea centralis, dem Netzhautbereich mit der höchsten Rezeptordichte und dem größten Auflösungsvermögen. Diese Bereiche sind bei der feuchten AMD betroffen (Quelle: Schmidt, Thews (1997) Physiologie des Menschen. Springer-Verlag, Berlin).

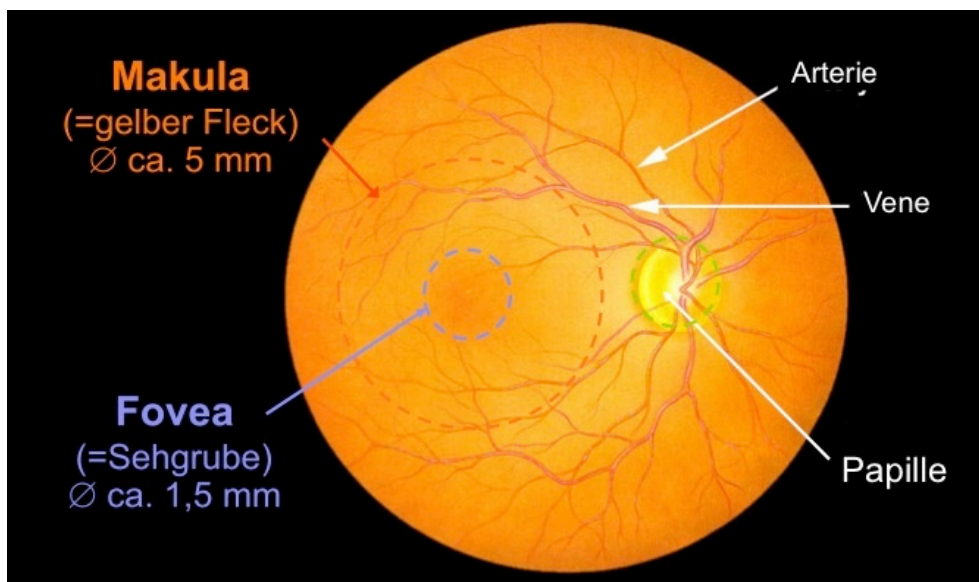


Abbildung 2: Anatomie der Retina mit Blick auf den Fundus: Links rot eingekreist kommt die Makula mit einem Durchmesser von ca. 5mm zur Darstellung. Im Zentrum der Makula befindet sich die Fovea, mit einem Radius von ca. 1,5mm.

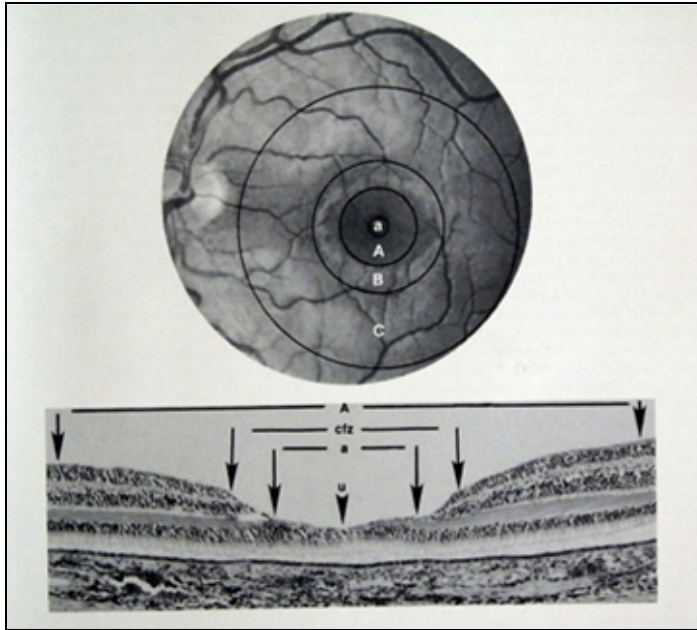


Abbildung 3: Makula im Fundusbild oben und im Querschnitt unten, a=Fovea, A=Makula, B=perimakulärer Bereich, C=Netzhautperipherie (Quelle: Naumann G. O. H. (1997) Pathologie des Auges, Band 1. und 2., 2. Auflage, Springer-Verlag, Berlin).

Klinische Zeichen von chorioidalen Neovaskularisationen sind: subretinale Blutungen, subretinale bzw. intraretinale Flüssigkeitsansammlungen, Netzhaut bzw. Makulaödem, subretinale Lipidablagerungen sowie seröse Abhebungen der Retina oder des retinalen Pigmentepithels beim Blick auf den Fundus, siehe Abb. 3. Das Ausmaß und die Lage der genannten klinischen Zeichen in Verbindung mit den o.g. klinischen Symptomen sind wichtige Indikatoren für die Art der Behandlung. Als Therapieoption stehen die Laserkoagulation, die photodynamische, die pharmakologische und die subretinale Chirurgie zur Verfügung. Ziel ist es, die chorioidale Neovaskularisation zu zerstören bzw. sie in ihrem Wachstum zu hemmen. Bei der invasivsten Therapie, der subretinalen Chirurgie erfolgt die Operation über drei Zugänge durch den Augapfel im Bereich der sogenannten Pars Plana. Zuerst wird der Glaskörper entfernt, im nächsten Schritt wird die Netzhaut zentral abgehoben und über einen kleinen Schnitt durch die Netzhaut erhält man Zugang zum subretinalen Raum. Die chorioidale Neovaskularisationsmembran kann somit entfernt und der eröffnete Netzhautbereich mit einer Luftblase wieder verschlossen werden.

Das Ziel der Arbeit besteht darin, die anatomischen und funktionellen Ergebnisse nach subretinaler Chirurgie mit CNV-Extraktion zu beschreiben, wozu in einer retrospektiven Studie die Krankenakten von 100 konsekutiv an der Universitätsaugenklinik Marburg operierten Patienten ausgewertet wurden.

1.1. Demographische Entwicklung

Die altersabhängige Makuladegeneration ist bei Patienten über 65 Jahre eine der häufigsten Ursachen für eine schwere Visusminderung. Aufgrund der demographischen Entwicklung ist in Europa und Nordamerika eine Zunahme altersabhängiger Erkrankungen zu beobachten. Die Prävalenz der AMD steigt in unserer Bevölkerung exponentiell mit dem Alter an: Bei 60-Jährigen beträgt sie 1-3 %, bei 70-Jährigen dagegen bereits etwa 20 % und bei 80-Jährigen 30-40 %. Diese Zahlen machen die herausragende gesundheitspolitische und epidemiologische Bedeutung dieser Augenerkrankung deutlich. In der Bundesrepublik Deutschland beträgt der Anteil der über 65jährigen 15 %. Für das Jahr 2030 wird der Anteil der über 60-Jährigen auf über 30 % prognostiziert. Das Statistische Bundesamt rechnet bei Neugeborenen im Jahre 2050 mit einer Lebenserwartung von 83,5 Jahren bei Jungen und 88,0 Jahren bei Mädchen. Angesichts dieser demographischen Entwicklung ist die Erforschung der altersbedingten Makuladegeneration von großer Bedeutung. Die im Folgenden aufgeführten Alterspyramiden machen die zukünftigen Veränderungen in der Altersstruktur der Bevölkerung deutlich.

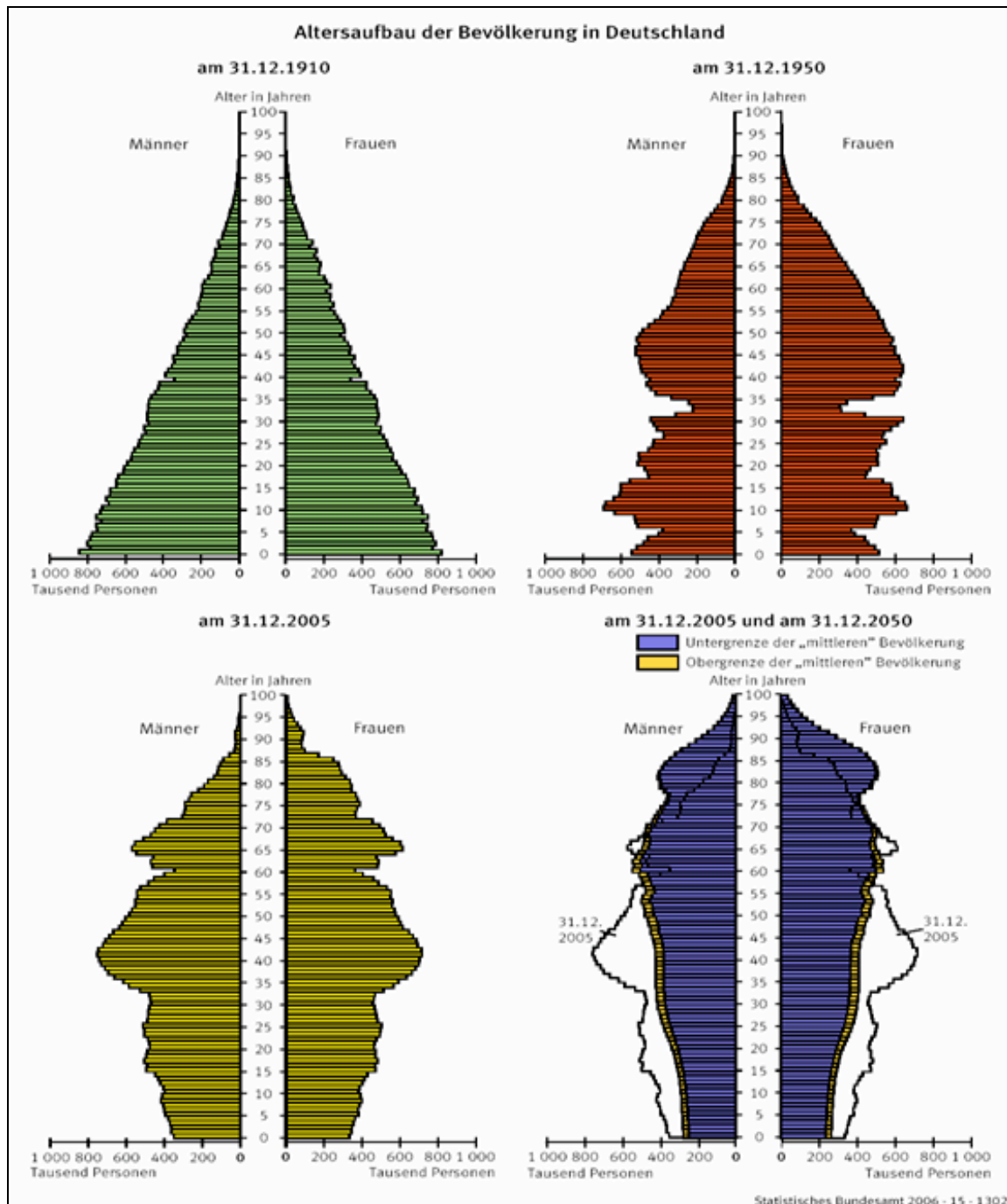


Abbildung 4: Altersaufbau in Deutschland bis zum Jahr 2050. Die Menschen werden immer älter, wodurch die Zahl an Seniorinnen und Senioren stetig steigt (Quelle: Statistisches Bundesamt 2006).

1.2. Anatomie und Physiologie der Retina

Die Netzhaut besteht aus einer 0,1 bis 0,5 mm dicken, durchsichtigen Struktur, die im histologischen Schnitt einen gut erkennbaren Schichtaufbau, siehe Abb. 5, zeigt. Die äußerste Schicht ist das retinale Pigmentepithel, das als einschichtige Lage hexagonaler Zellen der Bruchschen Membran aufsitzt. Die inneren Schichten der Retina mit ihren Photorezeptoren und weiterführenden Nerven werden als neurosensorische Netzhaut bezeichnet.

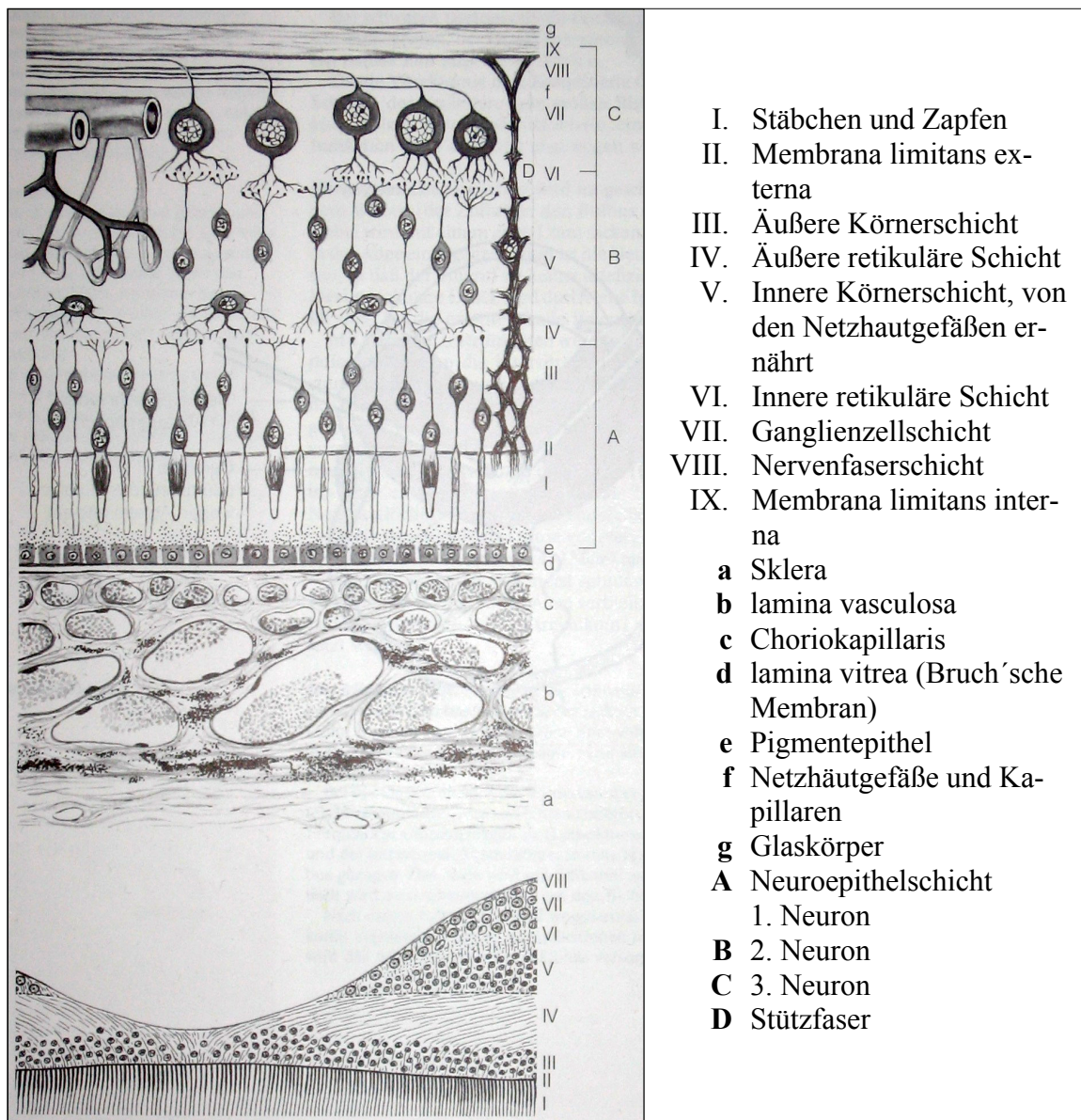
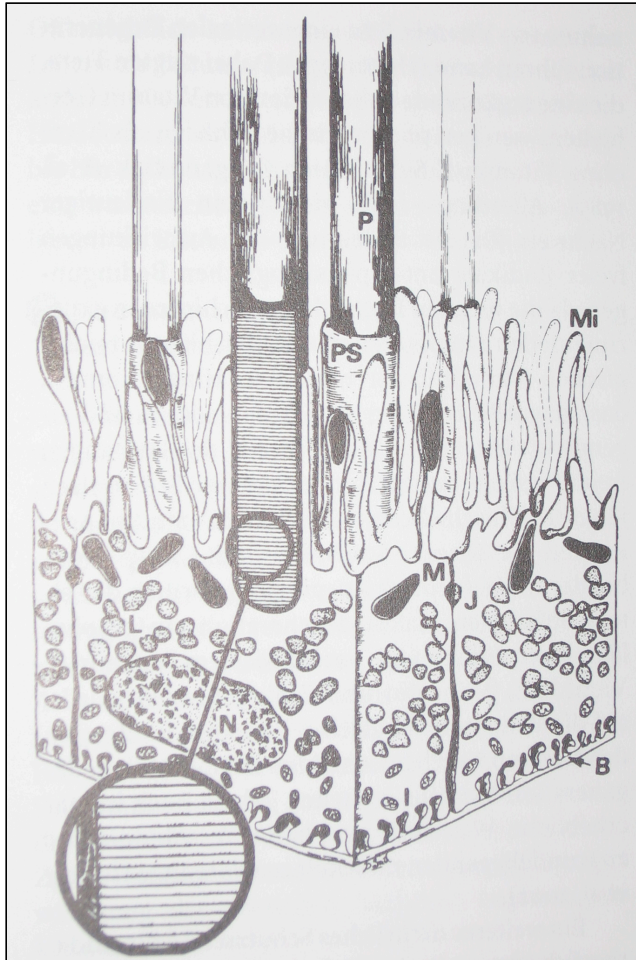


Abbildung 5: Netzhautschichten in der mittleren Fundusperipherie (oben) und unmittelbar in der Fovea centralis (unten) (Quelle: MLP Duale Reihe Augenheilkunde, Hippokrates Verlag).

Die Photorezeptorschicht setzt sich aus den Stäbchen und Zapfen zusammen, die aus den erneuerungsfähigen Außensegmenten und den Innensegmenten bestehen. Die äußere Körnerschicht entspricht den Zellkernen der Photorezeptoren. Zahlenmäßig verfügt die Netzhaut über 120 Millionen Stäbchen und 6 Millionen Zapfen, die über ihre Axone mit der äußeren plexiformen Schicht mit den Horizontal- und Bipolarzellen verbunden sind. Die Zellkerne der Horizontal- und Bipolarzellen liegen in der inneren Körnerschicht. Horizontalzellen sind für die Querverbindungen unter den Axonen notwendig. Die Bipolarzellen leiten die Impulse über die innere plexiforme Schicht weiter an die Axone der Ganglienzellen. Die Zellkerne der amakrinen Zellen liegen ebenfalls in der inneren Körnerschicht. Die Axone der Ganglienzellen verlaufen parallel zur inneren Oberfläche der Netzhaut als Nervenfaserschicht zum N. opticus. Am Aufbau mitbeteiligt sind die sogenannten Müllerzellen. Es handelt sich um Gliazellen, dessen Zellkerne sich in der inneren Körnerschicht befinden. Die membrana limitans interna trennt die Netzhaut von der hinteren Grenzschicht des Glaskörpers. Umgeben von Gefäßzweigen, temporal gelegen, befindet sich ein gefäßfreies, gelblich gefärbtes und rundliches Gebiet, die Macula lutea. Das Farbpigment Lutein bedingt die Gelbfärbung dieses im Durchmesser ca. 5 mm großen Netzhautareals. Im Zentrum der Macula lutea befinden sich die Fovea centralis und die Foveola. Die Fovea centralis liegt etwa 3,5 mm von der Papille entfernt, wobei ihre Größe etwa der der Papille entspricht. Die Fovea centralis besteht ausschließlich aus Zapfen. Die Foveola ist die zentrale Einsenkung der Fovea von etwa 0,35 mm Durchmesser, in der die inneren Netzhautschichten wie Nervenfasern zur Seite verdrängt sind, sodass die Rezeptoren fast unter der Netzhautoberfläche liegen. Physiologisch betrachtet erfüllt das retinale Pigmentepithel eine Reihe von Aufgaben, zu denen der Vitamin-A-Metabolismus, die Aufrechterhaltung der äußeren Blut-Retina-Schranke, die Phagozytose im Bereich der Photorezeptoraußensegmente, die Lichtabsorption und der Wärmeaustausch zur Aderhaut gehören. Die Pigmentepithelzellen umfassen apikal die Außensegmente der Photorezeptoren, wodurch eine funktionelle Verbindung zwischen Pigmentepithelzellen und Photorezeptoren erreicht wird, siehe Abb. 6. Eine Trennung der beiden Schichten wird als Netzhautablösung bezeichnet. Im Rahmen der exsudativen AMD kommt es zu pathologischen Flüssigkeitsansammlungen bzw. zur Neovaskularisationsmembranbildung unter der Neuroretina und/oder unter dem Pigmentepithel. Die Pigmentepithelzellen sind untereinander durch zonulae occlu-

denes miteinander verbunden, die morphologisch der äußeren Blut-Retina-Schranke entsprechen und nur niedermolekularen Substanzen eine Passage von der Aderhaut in die Netzhaut erlauben. Die Sauerstoffversorgung des Pigmentepithels und der Photorezeptoren erfolgt per diffusionem aus der Choriocapillaris. Die inneren zwei Drittel der Netzhaut werden durch die Äste der A. centralis retinae versorgt. Eine zilioretinale Arterie, die nicht aus der Zentralarterie, sondern peripapillär aus der chorioidea entspringt, findet man bei 15 % der Augen. Die innere Blut-Retina-Schranke wird durch die Endothelzellen und deren Zell-Zell-Kontakte, den Tight Junctions der Netzhautgefäße, gebildet, sodass nur kleine Moleküle in die Netzhaut diffundieren können. Die retinale Durchblutung wird durch Autoregulation der Arteriolen bei unterschiedlichen Blutdruckwerten konstant gehalten. Schwankungen des systemischen Blutdrucks können so ausgeglichen werden. Die menschliche Netzhaut besitzt im Bereich der Macula lutea eine sehr hohe Photorezeptordichte. Im Zentrum der Macula lutea, der Fovea, beträgt die Rezeptordichte beim Menschen $0,15 \text{ Millionen/mm}^2$. Dadurch wird eine hohe Auflösung (Sehschärfe) ermöglicht. Für das Farbsehen sind vier verschiedene Arten von Sehpigment, das Stäbchenpigment, die rotsensitiven, die grünsensitiven und die blausensitiven Zapfenpigmente zuständig. Fehlt eines dieser Pigmente, kommt es zu Farbsehstörungen. Biochemisch betrachtet löst das auf die Netzhaut fallende Licht eine Umwandlung in den Photorezeptoren des 11-cis-Isomers des Retinals (Vitamin-A-Aldehyd) in die all-trans-Form aus. Diese Reaktion führt zu einem elektrischen Impuls, der über die Axone der Photorezeptorzellen weitergeleitet wird. Die Zapfen sind für das Farberkennen, das Sehen im Hellen sowie für das Erkennen kleiner Objekte zuständig. Im Gegensatz dazu funktionieren die Stäbchen am besten bei geringer Beleuchtung und sind folglich für das Sehen im Dunkeln verantwortlich.



J Interzelluläre funktionale Mikrovilli (stehen nicht in Kontakt mit den Außensegmenten der Photorezeptoren)

PS kürzere Mikrovilli, die eine Scheide für die Außensegmente bilden

I Invaginationen im Bereich der basalen RPE-Zellseite

N Nukleus einer RPE-Zelle

M Melanin

L Lipofuszingranula

Abbildung 6: Schematische Darstellung eines RPE-/Photorezeptor-Außensegment-Komplexes (Quelle: Altersabhängige Makuladegeneration, 2. Auflage, Springer Verlag).

1.3. Epidemiologie und Pathogenese der AMD

Nach heutigen Erkenntnissen ist davon auszugehen, dass die AMD eine multifaktoriell bedingte Erkrankung ist. Es handelt sich um ein Zusammenspiel von externen Umwelteinflüssen und genetischen Faktoren, die im Bereich der zentralen Netzhaut, des retinalen Pigmentepithels, der Bruch'schen Membran und der Choriokapillaris für die Entstehung einer AMD verantwortlich gemacht werden. Als Risikofaktoren sind das Alter sowie eine positive Familienanamnese zu nennen. Der einzige externe Risikofaktor, der eindeutige Zusammenhänge aufweist, ist der Nikotinabusus. Verschiedene Theorien zur Ätiologie sind entwickelt worden:

- 1) Mutation und/oder Polymorphismen im Genom
- 2) Alterung des retinalen Pigmentepithels
- 3) Lipofuszingenese und dessen Speicherung im retinalen Pigmentepithel
- 4) Oxidativer Stress
- 5) (Subklinische) chronische Entzündungen
- 6) Hydrodynamische Veränderungen (u.a. im Bereich der Bruch'schen Membran)
- 7) Hämodynamische Veränderungen (choroidaler Blutfluss)

1) Zu den möglichen Risikofaktoren zählen die familiäre Anamnese, genetische Faktoren, ophthalmologische Befunde, systemische Erkrankungen und Umweltfaktoren. Das genetische Risiko wurde in Zwillingsstudien untersucht. Eine Vergleichsstudie, in der mono- und dizygoten Zwillinge untersucht wurden, zeigte bei ersteren 100 % Konkordanz bzgl. der Erkrankung verglichen mit 42 % bei den dizygoten Zwillingspaaren (Meyers et al. 1995). Bei der Entstehung der altersbedingten Makuladegeneration wird auch eine Beteiligung des Komplementsystems nicht ausgeschlossen. Dieses komplexe System, bestehend aus Plasmaproteinen, besitzt die Fähigkeit der Immunantwort z.B. um Keime zu deaktivieren. Neben aktivierenden Faktoren weist das Komplementsystem auch Inhibitoren wie den Faktor H auf. Im Fall der AMD kommt es zu subepithelialen Ablagerungen von Zellabbauprodukten, die zur Aktivierung des Komplementsystems führen. Der Faktor H verhindert eine pathologische Komplementaktivierung auf körpereigenen nichtzellulären Strukturen, wie etwa der Interzellulärmatrix, die ohne Zellmembran keine membrangebundenen Komplementinaktivatoren haben. Faktor-H-Mutationen führen bei verminderter Komplementaktivierung zu einem Gewebeschaden.

2) Zu den ophthalmologischen Befunden, die eine mögliche Vorstufe der altersbedingten Makuladegeneration sein können, zählen die Drusen. Untersucht wurden 150 AMD-Patienten, bei denen ein Auge durch die weit fortgeschrittene Erkrankung mit starker Visusreduktion war. Am besseren Auge wurden Drusen diagnostiziert. Größe, Anzahl und Dichte der Drusen wurden ermittelt und mit dem besseren Auge verglichen. Das Ergebnis zeigte eine signifikante Symmetrie der Drusen beider Augen. Unterschiede gab es lediglich in der Größe und Dichte (Pauleikhoff et al. 1990).

3) Freie Sauerstoffradikale brechen die Doppelbindungen der ungesättigten Fettsäuren auf. Damit wird der lysosomale Abbau der Fettsäuren erschwert. Durch diese Störung

des Lipidmetabolismus entstehen nicht weiter abbaubare Granula, die als Lipofuszingranula (Alterspigment) bezeichnet werden. Eine Limitierung der lysosomalen Proteolyse ist die Hauptursache für die Anhäufung von Lipofuszingranula. Die AMD ist demnach eine lysosomale Speicherkrankheit. Mit zunehmendem Alter steigt die Lipofuszingranula-Konzentration in den Pigmentepithelzellen. Die höchste Menge an Lipofuszin wird zwischen dem 40. bis 50. Lebensjahr erreicht. Besonders hohe Konzentrationen werden bei den makulären Pigmentepithelzellen erreicht, da dort die Photorezeptordichte sehr groß ist.

4) Als ein weiterer möglicher Grund für die Degeneration der Photorezeptoren und der retinalen Pigmentepithelzellen wird eine oxidative Schädigung durch das Licht angenommen. Man geht von einem genetisch regulierten Zelltod (Apoptose) aus. Durch Apoptose löst die Zelle ihre eigenen Zellbestandteile auf und zieht sich langsam aus dem Zellverband zurück.

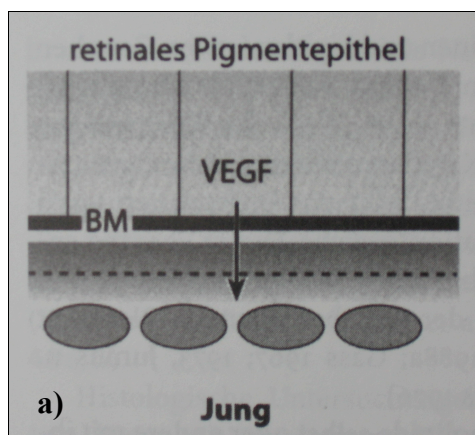
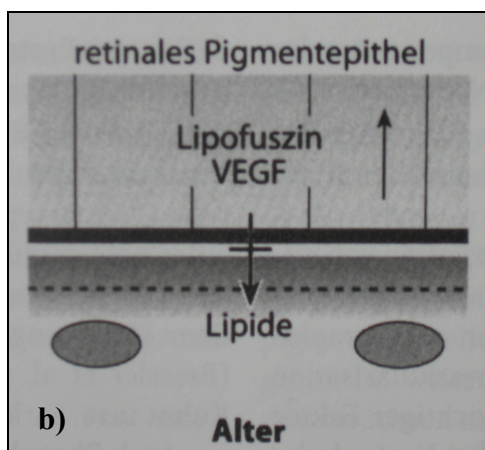


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Pathogenese choroidaler Neovaskularisationen.

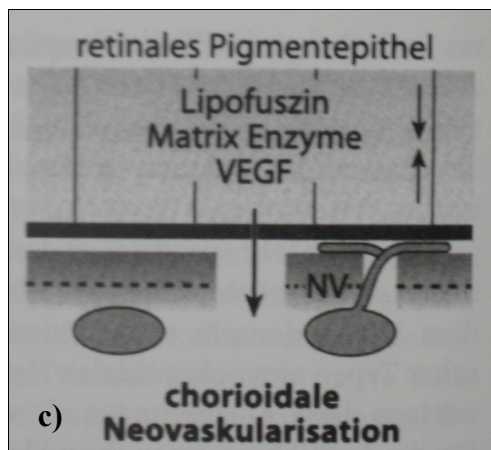
(VEGF)=Wachstumsfaktoren,

(BM)=Bruchmembran

a) Situation beim Gesunden.



b) Die trockene AMD ist durch den Anstieg der Lipidablagerungen in der Bruchmembran gekennzeichnet. Es kommt zu einer verminderten Konzentration von Wachstumsfaktoren, die zur Aufrechterhaltung der normalen Choriokapillarisstruktur notwendig sind



c) Bei der exsudativen AMD kommt es zur Regression der Kapillaren mit relativer Hypoxie des retinalen Pigmentepithels. Konsekutiv ist eine vermehrte Produktion von Wachstumsfaktoren und Matrixenzymen ursächlich für das Einsprossen von Aderhautkapillaren.

NV=Neovaskularisation

(Quelle: Altersabhängige Makuladegeneration, 2. Auflage, Springer Verlag).

5) Bei intensiver Lichtexposition kommt es zur Nekrose, wobei Entzündungsmediatoren wie Prostaglandine, Zytokine, Leukotriene und andere ausgeschüttet werden. Mit dem Zelltod geht eine entzündliche Reaktion der Umgebung einher.

6) Bei einigen Menschen verändert sich die Lipidzusammensetzung in der Bruch'schen Membran, bei der polare und apolare Lipide beteiligt sind, zugunsten der wasserabweisenden apolaren Fettmoleküle. Die Wasserdurchlässigkeit der Bruch'schen Membran nimmt erheblich ab. Der Flüssigkeitsstrom von der Netzhaut durch das Pigmentepithel in Richtung Aderhaut ist in diesen Fällen gestört. Es kommt zu einer Epithelabhebung mit seröser Flüssigkeitsansammlung zwischen retinalem Pigmentepithel und Bruch'scher Membran, siehe Abb. 8. Zu einer Epithelabhebung mit seröser Flüssigkeitsansammlung kann es auch bei Hyperpermeabilität der Bruch'schen Membran kommen, d.h. beide Fälle sind möglich. Die subpigmentepitheliale Flüssigkeitsansammlung kann auch durch vaskulären Flüssigkeitsaustritt aus den einsproßenden Aderhautgefäßen, siehe Abb. 7c, begünstigt werden, wobei auch subretinale Blutungen möglich sind. Bei 10 % der Patienten mit einer Pigmentepithelabhebung kommt es durch hohe Randspannungen zu einem Einriss des RPE.

7) Zu den hämodynamischen Veränderungen zählt die Arteriosklerose der Chorioidea sowie letztlich die chorioideale Gefäßneubildung (CNV). Als Ursache für die vaskuläre Neubildung wird die Wirkung des gefäßendothelialen Wachstumsfaktors VEGF (vascular endothelial growth factor) diskutiert. VEGF induziert die endotheliale Zellproliferation und schützt die Endothelzellen. Es kommt zu einer Erhöhung der Gefäßpermeabilität. Des Weiteren dient VEGF als chemotaktischer Makrophagenfaktor. Eine Überex-

pression dieses Stoffes scheint die Ursache für chorioideale Gefäßneubildungen und erhöhte Gefäßpermeabilität zu sein, was bei der Durchführung von Tierexperimenten mit Mäusen bestätigt werden konnte. VEGF ist ein dimeres 36-46 kD Glycoprotein mit einer N-terminalen Signalsequenz und einer Heparin-Bindungsdomäne. Beim Menschen sind 5 verschiedene Formen des VEGF bekannt, wobei es Unterschiede bei der Anzahl der enthaltenen Aminosäuren gibt. Es existieren die Formen VEGF206, VEGF189, VEGF165, VEGF145 und VEGF121. Die vorherrschende Form ist das VEGF165. VEGF206 und VEGF189 besitzen eine Heparin-Bindungsdomäne und keinen Diffusionscharakter. VEGF145 und VEGF121 binden nicht an Heparin und durchdringen die Endothelmembran. Ebenso das VEGF165, das vermutlich auch vermittelnde Eigenschaften unter den verschiedenen Formen des Wachstumsfaktors besitzt. Bei der Proteolyse von VEGF165 durch die Protease Plasmin entsteht VEGF110. Dieses Abbauprodukt steht im Verdacht, eine wichtige Rolle bei der Entstehung von chorioidealen Gefäßneubildungen zu spielen.

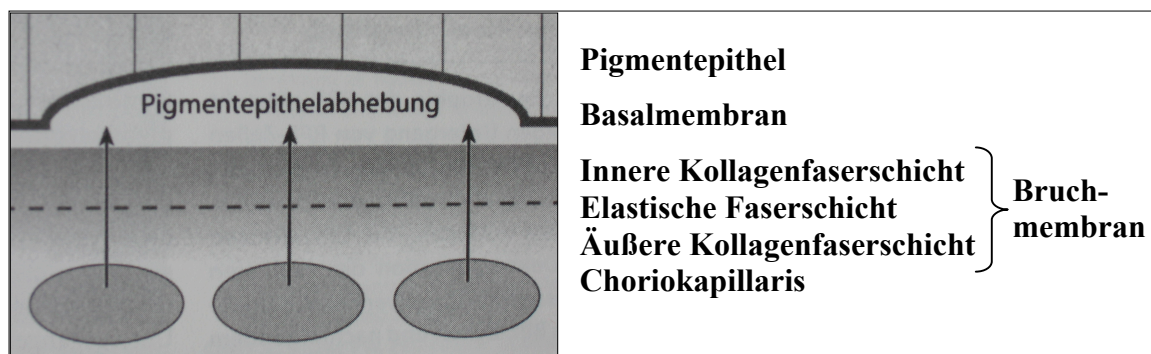


Abbildung 8a: Schematische Darstellung der Pathogenese von Pigmentepithelabhebungen (nach Gass 1973). Eindringen von Flüssigkeit aus Aderhautkapillaren unter das RPE (Quelle: Altersabhängige Makuladegeneration, 2. Auflage, Springer Verlag).

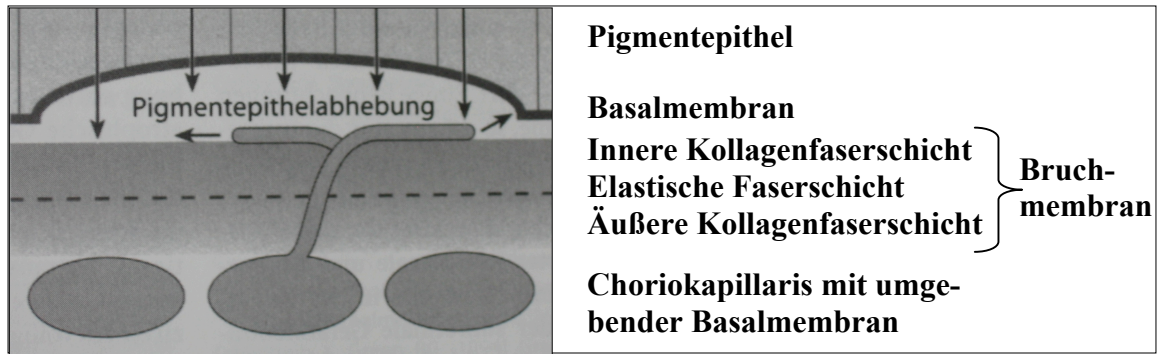


Abbildung 8b: Schematische Darstellung der Pathogenese der avaskulären und vaskulären Pigmentepithelabhebung (nach Bird und Marshall 1986). Ausbildung einer hydrophoben Barriere durch Lipidablagerungen in der Bruch-Membran; Kombination aus Wachstumsanreiz zur Einsprossung von Aderhautkapillaren und Widerstand gegen den gerichteten Abtransport von Flüssigkeiten aus dem RPE und aus den choroidalen Neovaskularisationen (Quelle: Altersabhängige Makuladegeneration, 2. Auflage Springer Verlag).

Im weiteren Krankheitsverlauf ist die sogenannte geographische Atrophie zu beobachten. Diese entsteht einerseits in Bereichen, in denen Pigmentepithelzellen untergehen und andererseits in Arealen, in denen sich RPE-Zellen völlig atypisch vergrößern. Klinisch gut zu erkennen sind die atrophischen Bereiche, weil dort kein Melanin mehr vorhanden ist. Die Ränder dieser Netzhautbereiche sind durch das freigesetzte Melanin vermehrt pigmentiert. In den atrophischen Arealen ist ein Rückgang der Drusen zu beobachten. Ursache hierfür ist, dass kein Debris mehr nachrückt, eingelagerte Zellbestandteile werden jedoch weiterhin abtransportiert. Eine Reduktion des Sehvermögens ist festzustellen. Sistiert die Erkrankung in diesem Stadium, liegt die trockene Form der AMD vor. Bei einem Teil der Augen kann es zu entzündungsähnlichen Reaktionen mit nachfolgendem Einsprießen choroidaler Kapillaren durch die Bruch'sche Membran unter das retinale Pigmentepithel kommen. Dieser Vorgang, der auch als choroidale Neovaskularisation bezeichnet wird, kennzeichnet die feuchte Form der AMD und kann zur raschen Zerstörung der Makula führen. Die Unterscheidung der verschiedenen CNV-Typen erfolgt unter anderem mithilfe der Fluoreszenzangiographie (FAG). Die klassische CNV ist im FAG gut abgrenzbar und sie liegt oberhalb des Pigmentepithels. Die okkulte CNV ist schlecht angiographisch abgrenzbar, sie liegt unterhalb des RPEs.



Abbildung 9: Symptom der AMD: Relatives Zentralskotom, das bei frühzeitiger Operation klein bleibt.

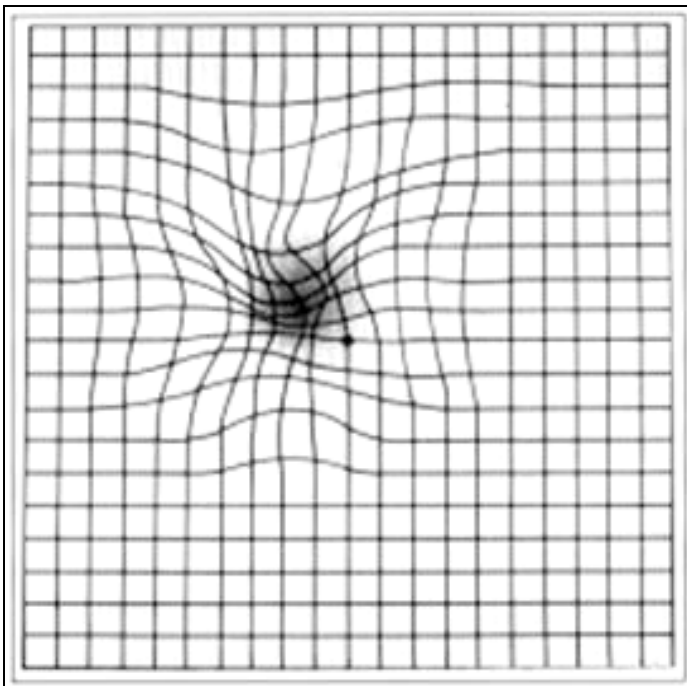


Abbildung 10: Im Amsler Gitter gut erkennbar: Metamorphopsien bei feuchter AMD.

Physiologisch gesehen ist die AMD eine Stoffwechselstörung. Dies betrifft die Erneuerung der Außensegmente der Photorezeptoren oder den Abbau bzw. den Abtransport alten Zellmaterials. Die Außensegmente müssen täglich erneuert und die alten Segmen-

te von den Pigmentepithelzellen phagozytiert werden. Dies erfolgt bei den Stäbchen morgens, bei den Zapfen am Abend. Bei der großen Anzahl der Photorezeptoren (auf eine Pigmentepithelzelle kommen 200-300 Photorezeptoren) müssen die abbauenden Zellen große Mengen des phagozytierten Materials in den Lysosomen verarbeiten. Das abzubauende Material ist reich an Proteinen und Phospholipiden. Letztere sind Membranbestandteile, die zahlreiche ungesättigte Fettsäuren enthalten. Diese sind durch ihre reaktiven Doppelbindungen besonders einer oxidativen Veränderung ausgesetzt. Die Pigmentepithelzellen sind nicht in der Lage, sich durch Zellteilung zu erneuern, weshalb sich ihre Zellorganellen regelmäßig regenerieren müssen. Die nicht weiter abbaubaren Materialien werden an der basalen Zellseite ausgeschieden, um durch die Bruch'sche Membran zu diffundieren und von den Aderhautgefäßen abtransportiert zu werden. Mit zunehmendem Alter kommt es zu erheblichen Veränderungen dieser Abbauprozesse. Aufgrund von Diffusionsstörungen in der Bruch'schen Membran kommt es dort und in den Pigmentepithelzellen zu Ablagerungen, siehe Abb. 11.

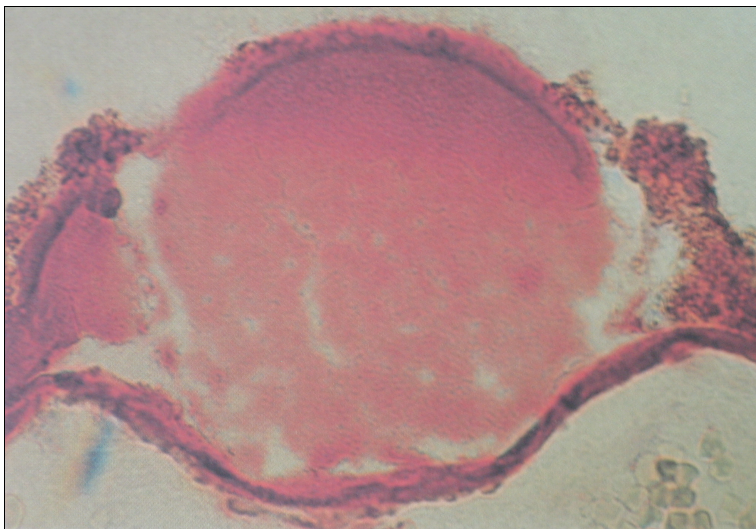


Abbildung 11: Pigmentepithelabhebung im histologischen Schnitt: Einlagerung seröser lipidhaltiger Flüssigkeit durch Spaltung der Bruch'schen Membran im Bereich der inneren Membranschicht (Quelle: Altersabhängige Makuladegeneration, 2. Auflage, Springer Verlag).

1.4. Die subretinale Chirurgie im Rahmen einer ppV

Die chirurgische Behandlung der altersabhängigen Makuladegeneration begann 1977, als eine Glaskörperblutung, die von subretinal durchgebrochen war, entfernt wurde (Treister u. Machemer 1977). Dieser erstmalige Eingriff im subretinalen Raum war der

Beginn für weitere Operationsmethoden, welche stetig verbessert wurden und heute fester Bestandteil der Ophthalmochirurgie sind. Der Operationsablauf gestaltet sich wie folgt: Nach eingeleiteter Intubationsnarkose oder in seltenen Fällen nach applizierter Lokalanästhesie wird das Operationsgebiet steril abgewaschen und abgedeckt. Nach dem Einsetzen des Lidsperrers wird die Bindehaut subzirkulär eröffnet. Die episkleralen Gefäße werden kauterisiert. Es werden drei Sklerotomien angelegt. Nach Einführen der Infusion wird mit den Vitrektomiegeräten zunächst eine vordere und anschließend eine hintere Vitrektomie durchgeführt. Der hintere Glaskörper wird aktiv abgehoben. Nach Zugang zum hinteren Pol über die pars-plana Vitrektomie (ppV) wird der submakuläre Spalt über eine kleine Retinotomie paramakulär temporal zugänglich (Thomas et al. 1992), siehe Abb. 12a. Es wird empfohlen, die Retinotomie unterhalb der horizontalen Raphe zu platzieren, um die untere Gesichtsfeldhälfte zu schonen (Hudson et al. 1995). Meist ist allerdings temporal oben an der Gefäßstraße eine Inzision erforderlich, um mit den Instrumenten unter die NH nach zentral zu gelangen. Periphere Retinotomien über 180° oder 250° können bei großen Membranen erforderlich sein. Bei dem peripheren chirurgischen Zugang erfolgt die temporale Retinotomie von der Fundusperipherie nahe der ora serrata aus. Postoperativ bleibt die kleine paramakulär temporal gelegene Retinotomie funduskopisch und angiographisch teilweise unsichtbar. Die Öffnung der Retina soll außerhalb der Fovea verbleiben. Das Instrument (Spatel, Pinzette oder Kanüle) wird in einem Winkel von 130° nach subfoveal vorgeschoben. Die Membran wird mit einem Spatel sowohl von der Aderhaut wie von der Netzhaut abgelöst. Zuvor wird die Netzhaut durch subretinale Flüssigkeitsinjektion etwas angehoben. Die Membran lässt sich sehr gut mit einer angewinkelten horizontal öffnenden Pinzette entfernen. Nach dem Auffüllen des Bulbus mit Luft werden die Sklerotomien mit 8 x 0-Vicryl-Einzelknopfnähten verschlossen. Ein Antibiotika+Steroid-Depot wird in die untere Bindehauthälfte appliziert. Als mögliche intraoperative Komplikationen sind eine Blutung aus dem die CNV versorgenden Gefäß, der Einriss der Netzhaut und der Einriss der Aderhaut zu nennen. Die subretinale Blutung ist von geringer Intensität, weil die Gefäßanbindung an die Aderhaut schwach ist. Studien haben ergeben, dass in der Hälfte der Fälle eine geringe Blutung zu erwarten ist (Lambert et al. 1992). Seltene massive Blutungen lassen sich durch Erhöhung des hydrostatischen Drucks im Auge, durch direkte Kompression der Blutungsquelle unter der Netzhaut mit dem PIC (abgewinkelter

Spatel) oder durch Auffüllen des Glaskörperraums mit schwerer Flüssigkeit (Perfluorkarbon) zum Stillstand bringen.

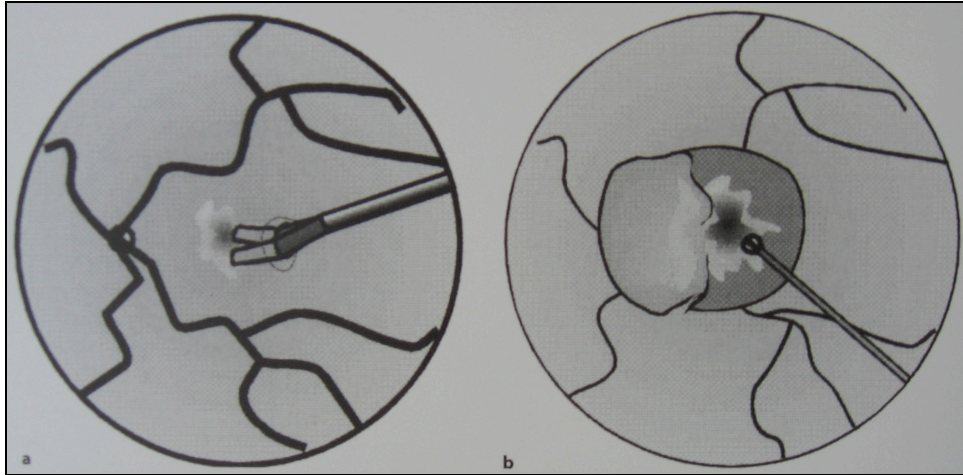


Abbildung 12a-b: Zentraler chirurgischer Zugang zum submakulären Raum über
a) paramakulär temporale Retinotomie in der horizontalen Raphe
b) 250°-Retinotomie um den hinteren Augenpol (Zugang nicht mehr zeitgemäß), alternativ besteht die Möglichkeit des peripheren chirurgischen Zugangs.
(Quelle: Altersabhängige Makuladegeneration, 2. Auflage, Springer Verlag).

Die Exzision submakulärer neovaskulärer Membranen zeigt anatomisch und funktionell gute Ergebnisse, wobei sich die Fixation meist an den Rand des RPE-Defekts verlagert. Metamorphopsien werden verringert oder ganz beseitigt. Die Stabilisierung der exzentrischen Fixation wird als Verbesserung des Sehkomforts empfunden (Hudson et al. 1995). Die Entfernung großer submakulärer Blutungen, die ursächlich für starken Sehverlust sind (Bennett et al. 1990), werden ebenfalls mithilfe der submakulären Chirurgie beseitigt. Der retinale Schaden bei einer solchen Blutung ist mit einer persistierenden Netzhautablösung vergleichbar. Der Nahrungstransport von der Aderhaut zur Netzhaut ist durch das Blut gestört. Außerdem ist das aus dem Hämoglobin frei werdende Eisen retinotoxisch (Glatt u. Machemer 1982). Zusätzlich kann eine Mitbeteiligung der peripheren Netzhaut oder eine Einblutung in den Glaskörperraum das orientierende Sehen stark erschweren. Bereits vorhandene Zentralskotome können stark an Größe zunehmen. Mittel der Wahl ist die Vitrektomie und Retinotomie (Hanscom u. Diddie 1987, De Juan u. Machemer 1988), wobei intraoperativ die Fibrinolyse mit rt-PA (recombinant tissue plasminogen activator) hilft, Blutkoagel von der Umgebung zu

lösen (Toth et al.1992, Benner et al.1994, Lewis et al.1997). Der günstigste Behandlungszeitpunkt scheint bis zwei Wochen nach Beginn der Blutung zu sein, eine feste Verbindung zur Netzhaut besteht zu diesem Zeitpunkt noch nicht, da kein fibröser Umbau stattgefunden hat (Mandelcorn u. Menezes 1993; Slusher 1989). Wegen erhöhter Nachblutungsgefahr wird eine Tamponade mit Silikonöl anstelle von Gas empfohlen (Wade et al. 1990). Die Langzeitprognose ist ähnlich wie bei alleiniger submakulärer Membranextraktion (Mandelcorn u. Menezes 1993). Ausgedehnte subretinale Blutungen sind über eine periphere 180°-Retinotomie besser erreichbar. Eine häufig angewandte Methode, um geringe Mengen subretinalen Blutes von der Makula zu verdrängen, wurde erstmals von Harriot (1966) beschrieben. Dazu werden 50-100 µg rt-PA, kombiniert mit C3F8-Gas, in den Glaskörperraum injiziert. Der Patient wird in Gesichtstieflage für einige Stunden am Tag gelagert, damit die Gasblase direkt mit der Makula in Kontakt steht. Das Blut im Bereich der Makula wird in die Peripherie verdrängt, wodurch das Zentralskotom verringert wird.

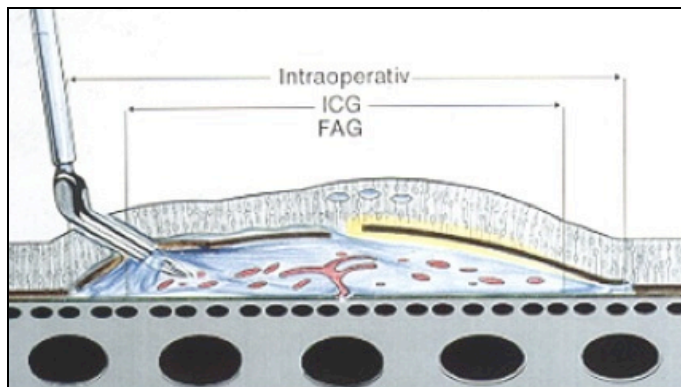


Abbildung 13: Schematische Darstellung der Membranextraktion: Präoperativ wird die Größe der Membran teilweise deutlich unterschätzt.

In Augen mit AMD degenerieren langfristig die retinalen Pigmentepithelzellen, was eine Ernährungsstörung der Photorezeptoren mit deren allmählichem Verlust und folgender Herabsetzung der zentralen Sehschärfe bewirkt.

Die CNV-Membranextraktion hinterlässt ebenfalls meist einen RPE-Defekt, wobei die Degeneration der Pigmentepithelzellen bereits vor der Membranextraktion einsetzt. Pigmentepithelzelltransplantationen wurden als Therapieansatz erprobt, dabei wurden bislang homologe fetale und Erwachsenen-RPE-Zellen, Iris-Pigment-Epithelzellen und

hämatopoetische Stammzellen eingesetzt. Die bisherigen Ergebnisse sind vielversprechend, sodass chirurgische Kombinationsbehandlungen mit Ersatz des Pigmentepithels auf eine effektive Behandlung hoffen lassen. Im Tierversuch wurden durch Gouras et al. (1985) homologe RPE-Zellen transplantiert. Diese Methode wurde später von Algvare et al. (1999) auf den Patienten übertragen. Verpflanzt wurden fetale RPE-Zellen in Augen mit trockener und exsudativer AMD. Die Zellen wurden bei der exsudativen Verlaufsform besonders rasch abgestoßen. Beobachtet wurden Makulaödem und Sehminde- rung über 6 Monate. Vermutlich wird der sonst immunologisch abgeschirmte Subreti- nalraum, besonders bei der gefäßneubildenden feuchten Form, für Entzündungszellen zugänglich. Verringert ist die Abstoßung nur bei intakter Blut-Augen-Schranke, also bei der trockenen Verlaufsform (Algvare et al. 1999) bei Verwendung autologer RPE- Zellen oder bei Anwendung homologer RPE-Zellen in Kombination mit Immunsup- pression. Die Überlebenszeit homologer RPE-Transplantate ist jedoch eingeschränkt, vermutlich auch durch den induzierten Barrierschaden während der Transplantation. Die Verwendung von autologen RPE-Ersatzzellen könnte normales Sehen ermöglichen (Majji u. De Juan 2000), jedoch ist die technische Gewinnung aufwendig und die Funk- tionalität bei genetisch bedingter RPE-Degeneration fraglich. Zu der Gruppe des nich- tretinalen Pigmentepithelersatzes zählt die Iris-Pigmentepithel-Zellen-Translokation, hierbei wird autologes Irispigmentepithel durch Iridektomie, siehe Abb. 14, gewonnen. Vorteile dieser Methode sind unter anderem die große Menge an Zellmaterial, die dem Operateur zur Verfügung steht. Die Zellen des IPE und des RPE stammen vom Neu- roektoderm ab. Da ihre spezifischen Eigenschaften von der Umgebung bestimmt wer- den, vermutet man ein Transdifferenzierungspotential zum jeweils anderen Zelltyp zwi- schen den beiden Arten. In-vitro-Untersuchungen haben bestätigt, dass IPE-Zellen RPE- Zellfunktion besitzen oder annehmen können (Rezai et al. 1997; Kociok et al. 1998; Thumann et al. 1998; Thumann 2001). Versuche mit Kaninchen und Affen haben ge- zeigt, dass IPE-Zellen im Subretinalraum überleben und integriert werden. Untersu- chungen mit RCS-Ratten zeigten mit IPE den Schutz von Photorezeptoren vor Degene- ration (Abe et al. 2000; Schraermeyer et al. 2000; Thumann et al. 2000; Crafoord et al. 2001;). Dabei wird im Subretinalraum eine Einzelzellschicht ausgebildet, die transplan- tierten Zellen heften sich basal an das RPE und apikal an die Netzhaut an und nehmen polare Formen an (Thumann et al. 1998; Abe et al. 2000; Crafoord et al. 2001;). Die

submakuläre Applikation von IPE-Zellen am Patienten ist nach erfolgter Membranextraktion mit RPE-Defekt technisch machbar (Abe et al. 1999; Lappas et al. 2000; Thumann et al. 2000). Die autologen IPE-Zellen wurden ohne Ausbildung eines Makulaödems toleriert, da sie die Photorezeptoren nicht beeinträchtigt haben. Die zentrale Sehschärfe war danach bei 18 von 20 Patienten verbessert oder stabilisiert (Thumann et al. 2000). Die Verpflanzung in Form einer Suspension zeigt jedoch fehlende Anheftung im Subretinalraum, da bei Membranextraktion häufig auch die Basalmembran (Bruch'sche Membran) mit entfernt wird. Eine zusammenhängende Zellschicht mit intakten apikalen und basalen Domänen würde möglicherweise zu besseren funktionellen Ergebnissen führen.

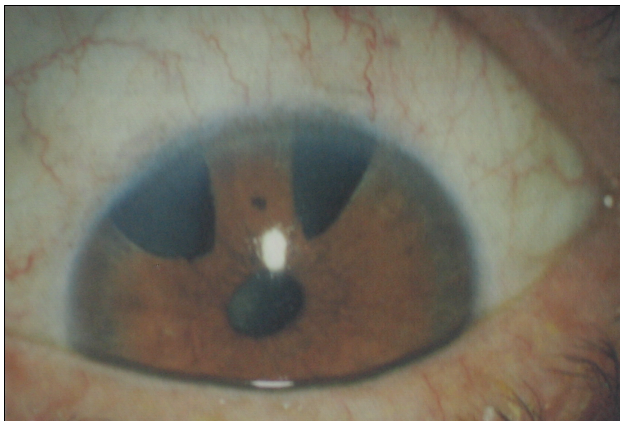


Abbildung 14: Postoperativer vorderer Augenabschnitt nach Gewinnung von Irispigmentepithel (Quelle: Altersabhängige Makuladegeneration, 2. Auflage, Springer Verlag).

Bei subfovealer AMD besteht die Möglichkeit der Makulatransposition. Diese Operationmethode zielt darauf ab, zunächst krankhafte subretinale Veränderungen, wie Blut oder Neovaskularisationen, zu entfernen, die die normale RPE-Photorezeptor-Interaktion stören. Der weitere Operationsschritt umfasst die Wiederherstellung der zellulären Grundlage für die Photorezeptoren, wobei die Netzhautmitte (Makula) zu einer gesünderen Unterlage hin verlagert wird, siehe Abb. 15. Die Makulatransposition ist ein zur Pigmentzelltransplantation alternatives chirurgisches Verfahren. Die Idee stammt ursprünglich von Lindsey et al. (1983). Bei der Transposition mit 360°-peripherer Retinotomie, der sogenannten vollständigen Makulatransposition, wird im Rahmen einer pars-plana Vitrektomie eine 360°-Retinotomie durchgeführt. Beginnend mit der Vitrektomie wird in einem nächsten Operationsschritt die Netzhaut durch transsklerale subretinale Flüssigkeitsinjektion vom Untergrund abgelöst. Es folgt die 360°-Retinotomie, die Ent-

fernung von subretinalem Blut und chorioidalen Neovaskularisationen. Die Transposition der Fovea durch Drehen der gesamten Netzhaut um den Sehnervenkopf stellt den entscheidenden Operationsschritt dar. Die Makula liegt dadurch postoperativ außerhalb des Pigmentepitheldefekts. Als Tamponade wird Silikonöl für 6 Wochen in dem operierten Auge belassen.

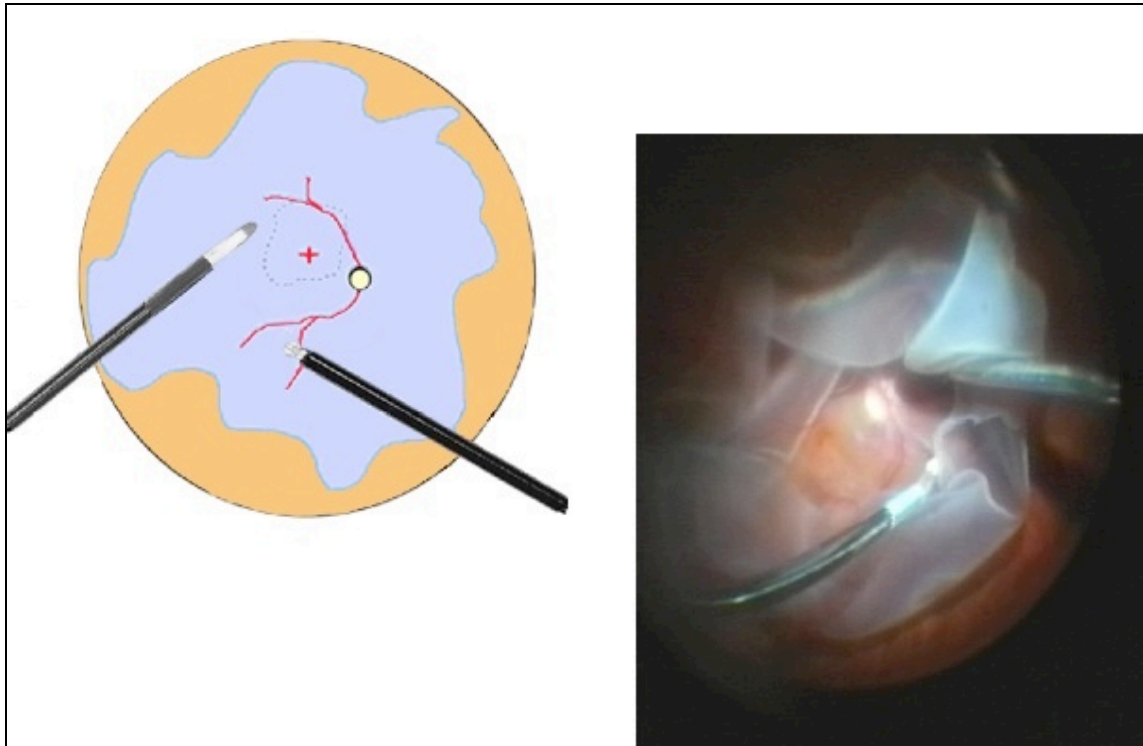


Abbildung 15: Vorgehensweise bei Makulatransposition. **Links:** Schnittführung und Verlagerungsort der Makula im Schema. **Rechts:** Makulatransposition aus Sicht des Operateurs intraoperativ (Quelle: Eugene de Juan J. et al. 1998: Translocation of the retina for management of subfoveal choroidal neovascularisation. 2: A preliminary report in humans. American Journal of Ophthalmology 1998; 125).

Das Silikonöl sichert das Anliegen der gedrehten Retina auf dem RPE. Die Retinotomieränder werden abschließend mit dem Laser koaguliert. Diese Operationstechnik wurde erstmals von Machemer und Steinhorst (1993 a, b) beschrieben. Als Indikation für eine Makulatransposition gilt ein rascher Abfall der Sehschärfe am funktionsbesseren Auge bei AMD-Patienten mit subfovealer CNV. Obwohl die Chancen einer verbesserten Makulafunktion gegeben sind, wird diese Technik aufgrund zahlreicher Probleme nur in ausgewählten Fällen angewandt. Zu den Komplikationen zählen die traktive

Netzhautablösung und postoperative Doppelbilder (Freedman et al. 2000). Die Rate der postoperativen Netzhautablösungen konnte von initial 50 % auf inzwischen unter 25 % gesenkt werden (Machemer und Steinhorst 1993 a, b; Eckardt et al. 1999; Ohji et al. 2001; Toth et al. 2001). Durch Verfeinerung der Operationstechnik, größere Erfahrung der Operateure und den zunehmenden Erkenntnisgewinn aus der Verlaufsbeobachtung konnte das Risiko einer Ablatio minimiert werden.

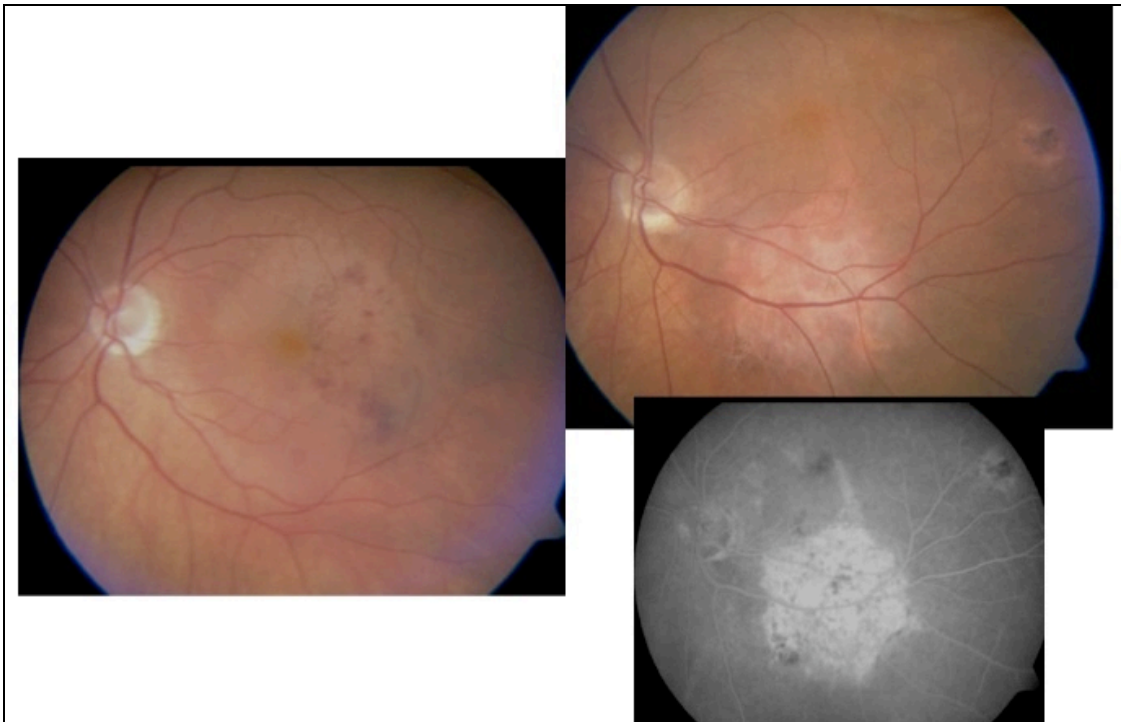


Abbildung 16: Fundusbilder und Fluoreszenzangiogramm bei Makulatransposition.
Links: Präoperativ mit subfovealer CNV – Visus 0,2. **Rechts:** 3 Monate postoperativ – Visus 0,4

1.5. Behandlungsmethoden der feuchten AMD

Das Ziel der AMD-Therapie ist:

1. Wiederherstellung der Sehschärfe (Visus)
2. Eingrenzung des Schadens, Visuserhaltung
3. Verlangsamung der progredienten Visusverschlechterung

4. Gesichtsfeld, räumliches Sehen und Orientierung erhalten (bedroht durch große Blutungen und Exsudate)

1.5.1. Die photodynamische Therapie

Zur Bekämpfung der invasiv und destruktiv wachsenden choroidalen Neovaskularisationsmembranen kam in den Anfängen der CNV-Therapie sowohl die laserthermische Behandlung als auch die Bestrahlung mit Gamma-Strahlen zum Einsatz. Aufgrund starker Nebenwirkungen sind diese beiden Therapieoptionen fast vollständig durch die photodynamische Therapie (PDT), Anti-VEGF und die Chirurgie ersetzt worden. Die PDT, die heute in der Augenheilkunde zum Einsatz kommt, wurde ursprünglich in etwas veränderter Form in der Onkologie zur Tumorbekämpfung verwendet. In Tierversuchen mit Kaninchen hat man dann festgestellt, dass subretinale Gefäßläsionen mithilfe der PDT verschlossen werden konnten, ohne die angrenzende Netzhaut zu beschädigen. Es folgten Primatenstudien, bei denen choroidale Neovaskularisationen mit PDT behandelt wurden, was zunächst erfolgreich war. Das Prinzip der photodynamischen Therapie besteht in einer Inaktivierung der CNV, wobei sowohl die weitere Ausdehnung als auch die Exsudation von Flüssigkeit in die umgebenden sensorischen Netzhautschichten reduziert werden sollen. Der intravenös verabreichte lichtaktivierbare Farbstoff Verteporfin® reichert sich in der CNV an und führt nach Lichtbestrahlung mit der adäquaten Wellenlänge von 689 nm zu einem lokalisierten Gefäßwandschaden (Schmidt-Erfurth et al. 1994). Die gesetzte Destruktion der vaskulären Endothelzellen, der inneren Gefäßwandauskleidung, führt teilweise zu einer unmittelbaren Thrombosierung der neovaskulären Gefäßkanäle (Miller et al. 1995). Sekundär auftretende Reparaturvorgänge an den geschädigten Gefäßwänden führen zusätzlich zu einer Stabilisierung der Barrierefunktion und einem Sistieren der CNV-typischen Leakage. Die physikalische Lichtenergie dient der Aktivierung chemischer Prozesse innerhalb der verwendeten Farbstoffmoleküle und deren unmittelbarer struktureller Umgebung, z. B. Oberflächen von Gefäßendothelien. Der erzeugte primär pharmakologische Effekt ist ophthalmoskopisch nicht erkennbar. Im Vergleich zur konventionellen, thermischen Laserverödung finden sich keine Nekrosen oder auch nur ein Transparenzverlust der Netzhaut im Bereich der CNV

(Schmidt-Erfurth et al.1998). Klinisch zeigt sich die therapeutische Wirksamkeit in einer Inaktivierung der CNV. Durch Reparaturvorgänge kommt es jedoch bei fast allen Augen zu Rezidiven, sodass die Behandlung wiederholt werden muss. Bei der photodynamischen Therapie handelt es sich um eine symptomatische Behandlung der AMD. Wichtig ist die Abgrenzung zur bisher bekannten ophthalmologischen Laserkoagulation der Netzhaut. Der Argon-Laser verödet die CNV durch thermischen Schaden, zerstört jedoch auch die darüber liegenden Photorezeptoren, sodass nach der Behandlung ein Skotom besteht. Diese Behandlung macht daher nur bei juxtafovealen CNV's Sinn (ca. 3 % aller Membranen). Des Weiteren ist die Rezidivrate erhöht, siehe Abb. 17. Bei der photodynamischen Therapie handelt es sich zwar um eine Lasertherapie, dennoch unterscheiden sich die ophthalmoskopischen und angiographischen Befunde deutlich von den Erscheinungen, die bei der konventionellen Laserkoagulation auftreten. Der PDT-Laser mit einer Wellenlänge von 689 nm zerstört selektiv nur die Strukturen, die den Photosensibilisator Verteporfin® einlagern. Ebenso liegen große Unterschiede bei den Kriterien zur Indikationsstellung zwischen den zwei Behandlungsmethoden vor. Die destruktive thermische Verödung findet in erster Linie bei parazentraler CNV und Läsionen von maximal zwei Papillendurchmessern ihre Anwendung. Die photodynamische Therapie kann aufgrund ihrer geringen destruktiven Wirkung auch bei weitaus größeren Läsionen zum Einsatz kommen. Gute Ergebnisse werden bei frühem Behandlungsbeginn mit noch gut erhaltenen Photorezeptoren erreicht. Bei der Auswahl der adäquaten Patientengruppe zur photodynamischen Therapie spielen verschiedene Faktoren eine entscheidende Rolle. Wichtig sind der angiographische Läsionstyp, die Größe der Membran und die Lokalisation, die Sehschärfe und das Vorliegen spezifischer Risikofaktoren. Maßgeblich für das Ansprechen einer photodynamischen Therapie ist der Membrantyp.

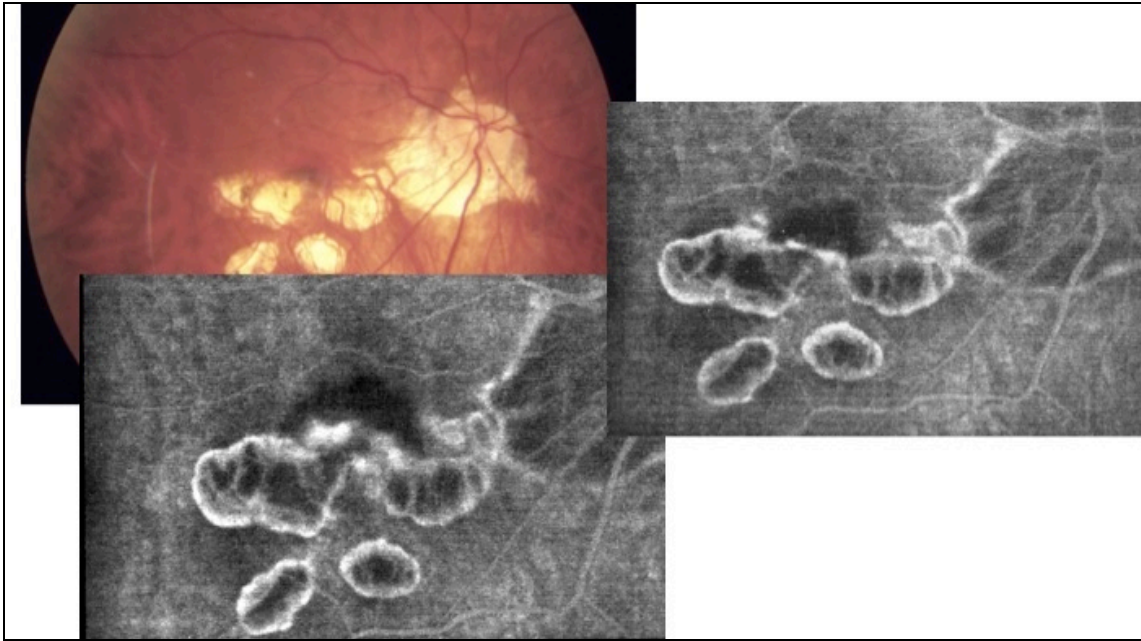


Abbildung 17: Zustand nach Lasertherapie und Membranextraktion bei Myopie.
Links: Rezidiv einer CNV nach Argon-Laserkoagulation - Visus 0,5. **Rechts:** Z.n. subretinaler Chirurgie, die zentrale CNV ist entfernt - Visus 1,0.

Ergebnisse der TAP-Studie zeigen, dass klassische Neovaskularisationen die beste Prognose haben. Aber auch Mischtypen, die einen klassischen Membrananteil von über 50 % gemessen an der Gesamtläsionsfläche haben, profitieren von der Behandlungsmethode. Okkulte Membranen profitieren nicht von der photodynamischen Therapie. Voraussetzung für die Behandlung ist eine fortgeschrittene Visusreduktion auf 0,4 oder weniger. Die Größe der Läsion stellt keinen limitierenden Faktor bei der Behandlung des Neovaskularisationskomplexes dar. Die Fläche ist lediglich durch die Größe des verwendeten Diodenlasers begrenzt. Die Lage der Membran spielt bei der Auswahl der ebenfalls eine Rolle: So sind subfoveal gelegene Membranen in klinischen Studien ausreichend evaluiert worden. Die Kriterien der MPS-Studie (macular photocoagulation study) mit der Indikation zur thermischen Photokoagulation gelten für Membranen, die außerhalb der Fovea liegen. Bei zentralen fovealen Membranen wird die photodynamische Therapie empfohlen. Rezidive nach erfolgter Argon-Laserkoagulation sprechen deutlich schlechter auf eine PDT an. Die hohen Rezidivraten von bis zu 70 % bei koagulierten juxtafovealen Membranen zeigen die begrenzte Wirksamkeit der Argon-Laserkoagulation. Zu den Kontraindikationen für eine photodynamische Behandlung

zählen chorioretinale Anastomosen und fibrovaskuläre Pigmentepithelabhebungen mit deutlich seröser Komponente. Die chorioretinalen Anastomosen kommen bei ca. 5-10 % der Patienten mit vorwiegend klassischer CNV vor. Die Differentialdiagnose erfolgt durch Ophthalmoskopie, wobei ein geschlängelter und dilatierter perifovealer Kapillarast zu erkennen ist. Die Indozyanin-Grün-Angiographie erlaubt ebenfalls eine Abgrenzung, in der sich die Anastomose in der Frühphase als Kurzschluss und in der Spätphase als sogenannter Hotspot darstellt. Bei der serösen fibrovaskulären Pigmentepithelabhebung sollte ebenfalls auf eine photodynamische Therapie verzichtet werden, hier kann es zu einer Ruptur des retinalen Pigmentepithels mit anschließendem Aufrollen des Epithels und damit verbundenem starken Visusabfall kommen. Die PDT wurde in Verbindung mit dem Photosensitizer Verteporfin® in einer Studie auf ihre Wirksamkeit untersucht (Bressler et. al. 2000). Tierversuche mit Verteporfin® erbrachten Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkung. Zu den seltenen systemischen Nebenwirkungen zählen schwere Leberfunktionsstörungen und Porphyrurie. Bei lokaler Injektion können Gesichtsfelddefekte, starker Visusverlust, Entzündungen, Hämorrhagien, Ödeme usw. entstehen. Während der Behandlung erfolgt 15 min nach systemischer Verteporfin-Gabe die Lichtaktivierung mit nicht-thermischem Laserlicht der Wellenlänge 689 nm, einer Intensität von 600 mW/cm^2 und einer Dauer von 83 Sekunden.

1.5.2. Pharmakologische Therapie (systemische Medikation)

Für eine Vielzahl von Patienten mit AMD bestehen heute noch keine therapeutischen Optionen. Die photodynamische Therapie spricht auf einen Teil der Patienten nicht an. Interessant erscheinen die Ansätze einer pharmakologischen Prophylaxe bzw. Therapie. Das Alter stellt den wichtigsten Risikofaktor für die AMD dar. Daher geht man davon aus, dass es im Rahmen der degenerativen Prozesse zu einer Unterversorgung der Zellen mit essentiellen Elementen kommt, die reparative und antioxidative Enzyme unterstützen. Diese sogenannten Antioxidantien fangen freie Radikale ab, die beispielsweise durch Lichtexposition eine Peroxidation in Gang setzen. Zu den Substanzen mit antioxidativer Wirkung zählen Vitamin C, E, Karotinoide, Flavonoide, Polyphenole und möglicherweise noch andere unbekannte Nahrungsbestandteile. Verschiedene Untersu-

chungen zur Wirksamkeit von Zink wurden ebenfalls durchgeführt. Zink findet sich in hohen Konzentrationen im menschlichen Aderhaut-Pigmentepithel-Retina-Komplex und ist Koenzym der Karboanhydrase, der Alkoholdehydrogenase sowie zahlreicher lysosomaler Enzyme des retinalen Pigmentepithels. Ergebnisse über die Wirkung einer Zinksubstitution sind nicht eindeutig und reichen von präventiv bis hin zu unwirksam. Die ARED-Studie (age-related eye disease study) zeigte die positive Wirkung von Antioxidantien hinsichtlich Progression und Visusentwicklung bei Patienten mit großen Drusen, multiplen mittelgroßen Drusen, dezentral gelegenen geographischen Atrophien und späten AMD-Formen (exsudative AMD, zentrale geographische Atrophie des RPE). Bei täglicher Einnahme von 500 mg Vitamin C, 15 mg β -Karotin, 400 IE Vitamin E, 80 mg Zink und 2 mg Kupfer über 5 Jahre zeigte sich eine Reduktion des Risikos um 25 % bezogen auf die Entwicklung einer späten AMD-Form im Vergleich zur Kontrollgruppe, die keine zusätzlichen Vitamine und Spurenelemente zu sich nahm. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Die ARED-Studie zeigte in der Gruppe mit Medikation eine signifikant niedrigere Inzidenz choroidaler Neovaskularisationen. Die Studie POLA (pathologies oculaires liées à l'âge) zeigte, dass eine hohe Plasmakonzentration von Vitamin E bei Patienten mit einer trockenen AMD das Risiko der Entwicklung einer exsudativen AMD oder einer geographischen Atrophie um 82 % reduziert. Es gibt jedoch Studien, die keine Korrelation zwischen der Zufuhr von Vitamin E und der Progression der AMD gefunden haben und dadurch die Rolle dieser Supplementation in der Prävention der Erkrankung infrage stellen. Die Erklärung für die divergierenden Ergebnisse liegt teilweise in der unterschiedlichen Methodik, die in den einzelnen Studien verwendet wurde. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse von randomisierten kontrollierten Studien von großer Bedeutung. Die Studie von Newsome et al. (1988) zeigt bei den Patienten, die eine Supplementation mit Zink für zwei Jahre erhielten, im Vergleich zur Placebogruppe ein signifikant reduziertes Risiko für eine AMD-bedingte Sehverschlechterung. In ähnlich konzipierten Studien von Stur et al. (1996) und Holz et al. (2003) wurde kein Effekt dieser Therapie gefunden. Auch die VECAT-Studie zeigt keinen signifikanten Einfluss der Supplementation mit Vitamin E auf die Entstehung und Progredienz der AMD. Daher ist die Einnahme der Antioxidantien zur Prophylaxe umstritten.

Als wirksame intravitreal applizierte Medikamente gibt es das Cortison (Triamcinolon, Dexamethason) und das Anti-VEGF gegen die exsudative altersbedingte Makuladegeneration. Es wird versucht, Einfluss auf das Ungleichgewicht zwischen negativen und positiven Regulatoren der Angiogenese zu nehmen. Beim Anti-VEGF wird versucht, den Wachstumsfaktor VEGF zu unterdrücken. Dieser Wachstumsfaktor spielt eine zentrale Rolle bei der Entwicklung einer CNV. Intravitreal applizierte Anti-VEGF-Aptamer wie Bevacizumab (Avastin®), Ranibizumab (Lucentis®) oder Pegaptanib (Macugen®) werden zurzeit mit Erfolg eingesetzt, siehe Abb. 18 und 20.

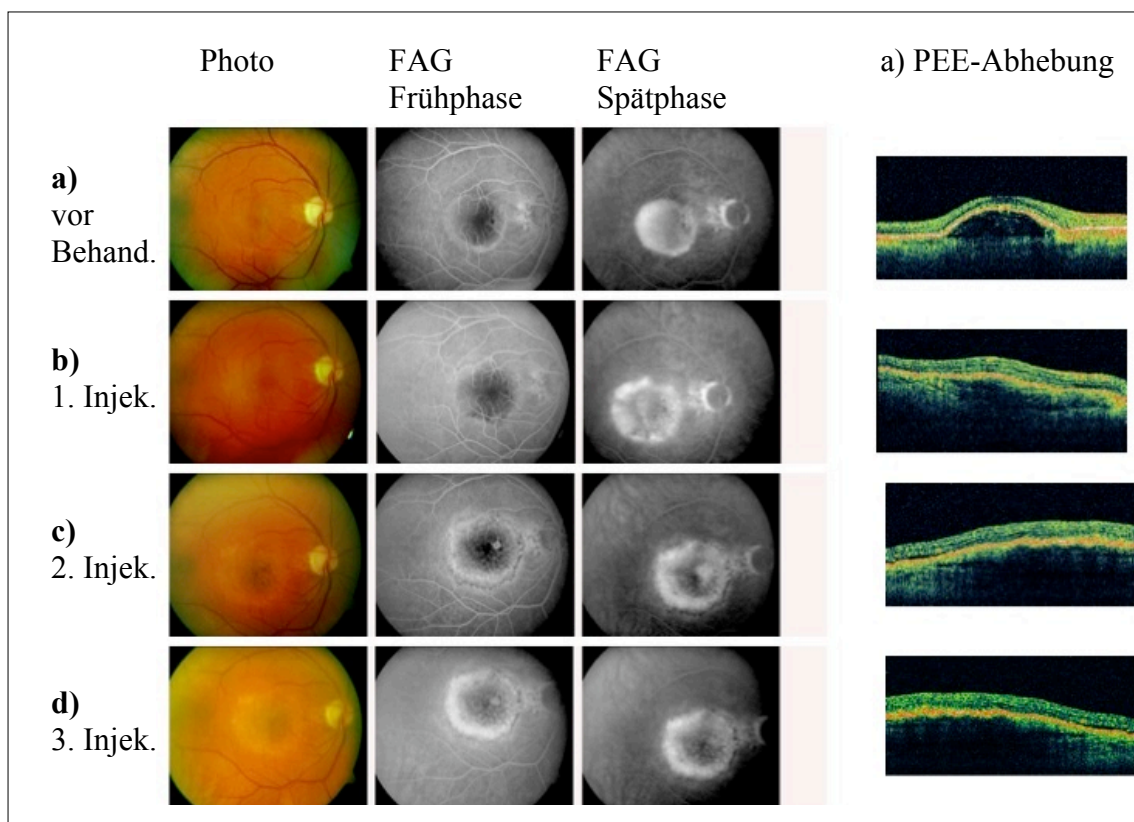


Abbildung 18a-d: Ein mit Anti-VEGF behandeltes Auge bei FAMD

- a)** Ausgangsbefund mit einem Visus von 0,4.
- b)** Situation nach der ersten Anti-VEGF-Injektion.
- c)** FAG und OCT Befund nach der zweiten Anti-VEGF-Injektion.
- d)** Fundus nach der dritten Anti-VEGF-Injektion. Der Visus beträgt 0,4.



Abbildung 19 a: Fundusbild und FAG mit Exsudaten und Blutungen vor geplanter Anti-VEGF Therapie bei florider CNV – Visus 0,3.



Abbildung 19 b: Postoperativer Befund nach Anti-VEGF-Therapie (drei intravitreale Injektionen): Im Fundusbild ist neben umschriebenen Hyperfluoreszenzen 'staining' als Zeichen einer inaktiven CNV, entsprechend einer trockenen AMD erkennbar. Das OCT zeigt eine weitgehend trockene Situation – Visus 0,6.

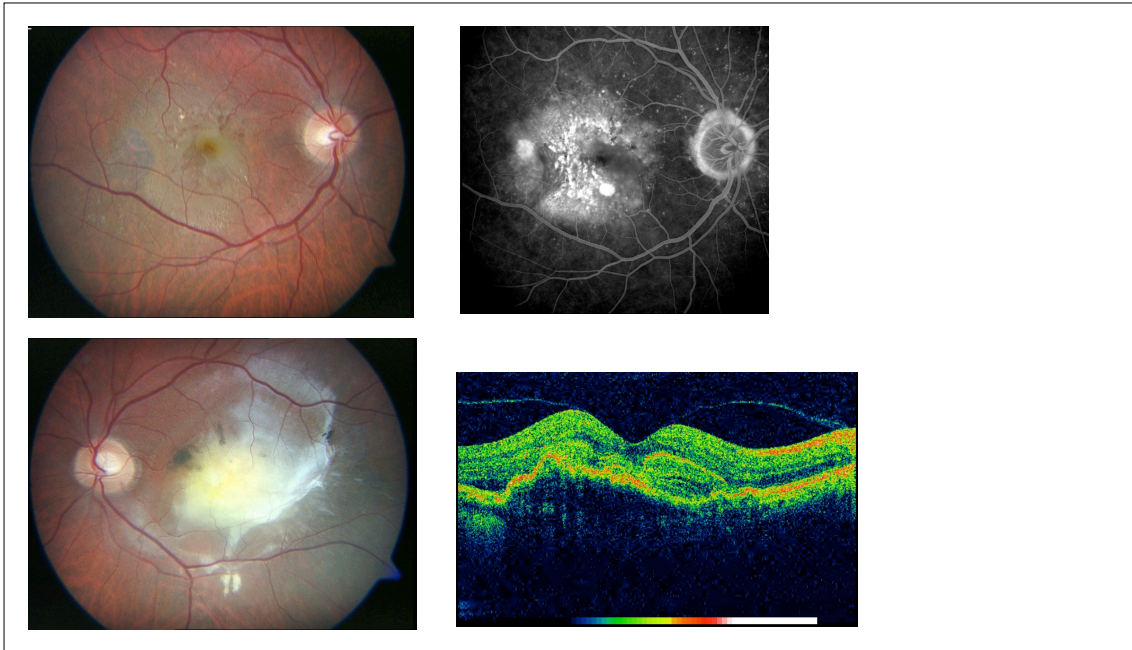


Abbildung 20 a: 72-jähriger Patient beidseits mehrfach mit Anti-VEGF behandelt. Präoperativer Befund am LA nach ppV und vor geplanter Anti-VEGF Therapie. Das OCT zeigt ein persistierendes Ödem und Makulatraktionen – Visus 0,2. Im Fundusbild links unten ist eine alte subretinale Fibrose am kontralateralen RA erkennbar – Visus 1/35.

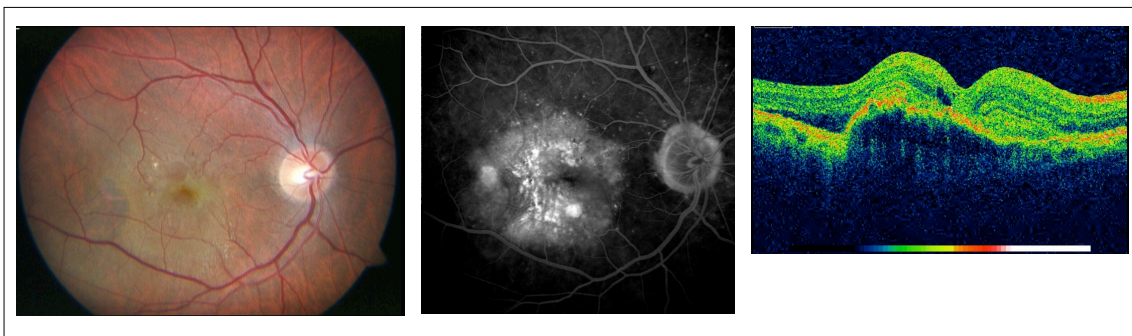


Abbildung 20 b: Postoperativer Situs: Das OCT zeigt weiterhin ein persistierendes subretinales Ödem im Bereich der Fovea jedoch ohne Traktionen. Im FAG ist ein leichter Rückgang der hyperfluoreszenten Bereiche erkennbar.

Bei einem Teil der erfolglos mit Anti-VEGF behandelten Patienten findet man ausgeprägte Makulatraktionen (s. OCT Abb. 20a). Diese Traktionen können eine vermehrte Anti-VEGF-Expression bedingen. Hier kann es sinnvoll sein eine Glaskörperentfernung mit lösen der Traktion via ppV vorzunehmen. In diesen Fällen kann die CNV belassen

werden, um große zentrale RPE-Defekte zu vermeiden. Ob diese Strategie langfristig stabile Verhältnisse erreicht müssen weitere Untersuchungen klären.

1.5.3. Subretinale Chirurgie

Zur Vervollständigung des Kapitels Behandlungsmethoden der feuchten AMD ist die subretinale Chirurgie an dieser Stelle mit aufgeführt. Zum Inhalt siehe Kapitel 1.4. Die subretinale Chirurgie im Rahmen einer ppV und Kapitel 2.2. Die CNV-Membranextraktion in Marburg.

2. Material und Methoden

2.1. Datenerhebung

Die Daten wurden in einer retrospektiven Studie aus Krankenakten, von hundert an der Universitäts-Augenklinik-Marburg operierten Patienten, ausgewertet. Es wurden Patientendaten im Operationszeitraum von Anfang 1995 bis Ende 2005 gesammelt. Alle Operationen wurden von einem Operateur durchgeführt. Bei allen Patienten wurden die präoperativen und in einem Intervall von mindestens 3 Monaten postoperativ die Daten erfasst, zusätzlich wurden die Augenärzte von 34 Patienten bei denen ein Kontrollbefund < 3 Monate postoperativ vorlag angeschrieben. Im Falle des Ablebens eines Patienten wurden die zuletzt gemessenen klinischen Daten des niedergelassenen Ophthalmologen oder der Universitäts-Augenklinik-Marburg, sofern es sich um einen postoperativen Zeitraum > 3 Monate handelte, zugrunde gelegt.

Die Anfrage bei den niedergelassenen Augenärzten umfasste folgende klinische Parameter:

- aktuelle Visuswerte
- Linsenstatus
- Befundverlauf

Der Anfrageumfang wurde limitiert, um eine möglichst hohe Resonanz zu gewährleisten.

Von den 100 Patienten wurden noch mal nach einem längeren Intervall als 3 Monate 34 Patienten in der Augenklinik der Marburger Universität nachuntersucht.

Erhoben wurden folgende Parameter:

1. Befragung nach der subjektiven Einschätzung
2. Visusbestimmung (Nah-und Fernvisus)
3. Gesichtsfeldbestimmung
4. Refraktionsbestimmung (Autorefraktometer, manuell)
5. Augeninnendruckmessung
6. Fluoreszenzangiographie
7. Funduskopie
8. Optische Kohärenztomographie (OCT)

Im Einzelnen:

1. Subjektive Einschätzung

Alle nachuntersuchten Patienten wurden nach ihrer subjektiven Einschätzung bezüglich der Operation befragt. Das Ergebnis wurde mit: gut/zufrieden oder schlecht/unzufrieden festgehalten.

2. Visusbestimmung (Nah-und Fernvisus)

Die Sehschärfe wurde bei optimal korrigierendem Glas gemessen. Die Bestimmung des Fernvisus erfolgte mittels Snellen-Sehproben als Optotypen nach EN ISO 8596 in 5 Metern Entfernung. Eine standardisierte Sehprobentafel nach DIN 58220 war maßgeblich für die Bestimmung des Nahvisus.

3. Gesichtsfeldbestimmung

Die Bestimmung des Gesichtsfeldes erfolgte mittels Halbkugelperimeter nach Goldmann mit den Marken III/4, I /3, I /2.

4. Refraktionsbestimmung

Die Refraktion wurde bestimmt, um die notwendige Korrektur für den bestmöglichen Visus zu erhalten. Eine erste Refraktionsbestimmung erfolgte mittels Autorefraktometer (Alcon MA 60AC), die bei Bedarf subjektiv abgeglichen und korrigiert wurde.

5. Augeninnendruckmessung

Der Augeninnendruck wurde mit einem Applanationstonometer nach Goldmann bestimmt.

6. Fluoreszenzangiogramm

Mithilfe der Fluoreszenzangiographie ist es möglich, das retinale Blutgefäßsystem beim Menschen nach Injektion eines fluoreszierenden Stoffes photographisch festzuhalten. Mit Einführung der Fluoreszenzangiographie bieten sich neue Möglichkeiten bei der Diagnosefindung und Verlaufsbeobachtung von Netzhaut- und Aderhauterkrankungen. Zu den wichtigsten zählen die diabetische Retinopathie und die altersbedingte Makuladegeneration. Die Darstellung des retinalen und uveal Gefäßsystems am Augenhintergrund erfolgt nach Gabe von 2 - 5ml Fluorescein Alcon® 10 % mittels einer speziellen Funduskamera. Bei der Indikationsstellung zur operativen Behandlung bei feuchter AMD spielt die Fluoreszenzangiographie zur Unterscheidung der verschiedenen CNV-Typen eine wichtige Rolle.

7. Funduskopie

Die Netzhautuntersuchung kann mithilfe verschiedener Untersuchungsmethoden erfolgen. Hierzu zählen die direkte und die indirekte Ophthalmoskopie, die Kontaktglasuntersuchung, die Fundusphotographie und Fluoreszenzangiographie, die elektrophysiologische Untersuchung, die Adaptometrie, die Farbsinnuntersuchung und die Ultraschalluntersuchung. Bei der direkten Ophthalmoskopie betrachtet der Untersucher bei 16-facher Vergrößerung im aufrechten Bild den Augenhintergrund. Durch Verwenden kleiner Linsen sogenannter Recoss-Scheiben in dem Strahlengang wird die Fehlsichtigkeit von Untersucher und Patient ausgeglichen. Durch die relativ starke Vergrößerung werden auch sehr kleine Veränderungen wahrgenommen. Die untersuchten Bezirke sind jedoch sehr klein, etwa ein bis zwei Papillendurchmesser. Die Netzhautperipherie kann nur unzureichend inspiziert werden. Die indirekte Ophthalmoskopie wird mit einer

Sammellinse von plus zwölf bis plus dreißig Dioptrien durchgeführt, wodurch die Vergrößerung nur das zwei- bis sechsfache beträgt. Hierdurch wird ein guter Gesamtüberblick über die Netzhaut ermöglicht, insbesondere auch die Peripherie ist beurteilbar. Bei der Kontaktglasuntersuchung wird das Kontaktglas nach Tropfanästhesie auf die Hornhaut aufgesetzt, durch die parallele Vorderfläche des Glases wird die Hornhautkrümmung optisch aufgehoben und der zentrale Augenhintergrund wird in der Spaltlampe stereoskopisch sichtbar. Während der Kontaktglasuntersuchung besteht die Möglichkeit, einen Spiegel am Rand des Glases anzubringen, um damit die mittlere und äußere Peripherie in stärkerer Vergrößerung stereoskopisch beurteilen zu können. Als weitere Untersuchungsmethode ist die Fundusphotographie und Fluoreszenzangiographie zu nennen. Erstere dient der Dokumentation und Verlaufsbeobachtung retinaler Veränderungen. Die Photographie im rotfreien Licht dient der besseren Darstellung retinaler Gefäße und kleiner Blutungen.

8. Optische Kohärenztomographie

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist eine schnelle und nichtinvasive Untersuchungsmethode zur dreidimensionalen Darstellung der Netzhautschichten des hinteren Augenpols. Das OCT findet breite Anwendung in der Diagnostik unterschiedlichster Erkrankungsformen der Macula, so auch bei der AMD. Intra- oder subretinale Flüssigkeitsansammlungen, intraretinale Zystenräume sowie eine zentrale Amotio retinae können sicher diagnostiziert werden. In Verbindung mit der klinischen Untersuchung und einer Fluoreszenzangiographie ist das OCT ein wichtiger Bestandteil in der präoperativen Diagnostik.

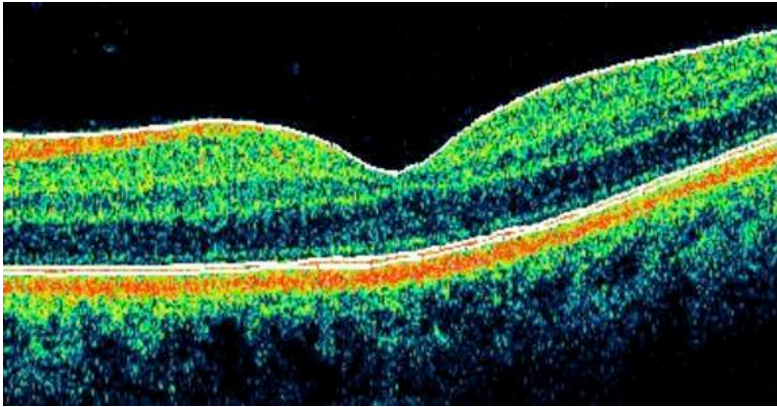


Abbildung 21: Ein unauffälliger OCT-Netzhautbefund; intraretinale Flüssigkeitsansammlungen können sicher diagnostiziert werden.

Folgende Parameter wurden für die Untersuchung erhoben:

1. Prä- und postoperativ:

- Alter
- Geschlecht
- Operationsseite
- präoperativer Visus operiertes Auge
- postoperativer Visus operiertes Auge
- präoperativer Visus kontralaterales Auge
- postoperativer Visus kontralaterales Auge
- postoperativer Lesevisus
- präoperativer Augeninnendruck (IOD) operiertes Auge
- postoperativer IOD operiertes Auge
- präoperativer IOD kontralaterales Auge
- postoperativer IOD kontralaterales Auge
- vorderer Augenabschnitt (Linsenstatus) operiertes Auge
- vorderer Augenabschnitt (Linsenstatus) kontralaterales Auge
- Nachbeobachtungszeit (Monaten)

2. Postoperativ:

- subretinale Blutungen
- Glaskörperblutungen
- Netzhautablösungen
- Rezidive

3. Kontralateral:

- AMD (Ja/Nein)
- Junius Kuhnt (Ja/Nein)

4. Vorbehandlungen:

- PDT
- Avastin

- Kryokoagulation

5. Nachbehandlungen:

- Re-ppV

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS 12.0. Abbildung 36 wurde mittels Microsoft Excel 2008 für Mac Version 12.1.3. erstellt.

2.2. Die CNV-Membranextraktion in Marburg

Durch die CNV-Membranextraktion konnten wir bei 87 % der Patienten die exsudative AMD in eine nicht-exsudative Form überführen. Die weitere Progression der Erkrankung wurde aufgehalten, sodass eine rasch fortschreitende Degeneration von Photorezeptoren nach der Operation eingegrenzt wurde. Sehr gute postoperative Ergebnisse wurden bei Patienten beobachtet, die vor der Operation über eine gute Sehkraft verfügten, die CNV-Membranextension gering und die Beteiligung der Foveola ebenfalls gering war. Bei AMD-Patienten mit subfovealer Neovaskularisation und raschem Visusabfall am funktionell besseren Auge wurde die Makulatransposition, neben einer möglichen VEGF-Injektion, als einzige Behandlungsmöglichkeit angesehen. Wegen hoher postoperativer Komplikationsraten wurde die Indikation zur Makulatransposition streng gestellt. Mögliche postoperative Komplikationen jeder Makulachirurgie sind die Netzhautablösung, Rezidive und postoperative Blutungen. Eine intraoperative Kryokoagulation im Bereich der Sklerotomien wurde durchgeführt, sie dient der Vorbeugung einer Ablatio retinae, siehe Abb. 22. Bei Vorliegen einer Katarakt wurde einzeitig d.h. in Kombination mit der anstehenden pars-plana Vitrektomie eine Kataraktoperation mit Implantation einer Kunstlinse durchgeführt.

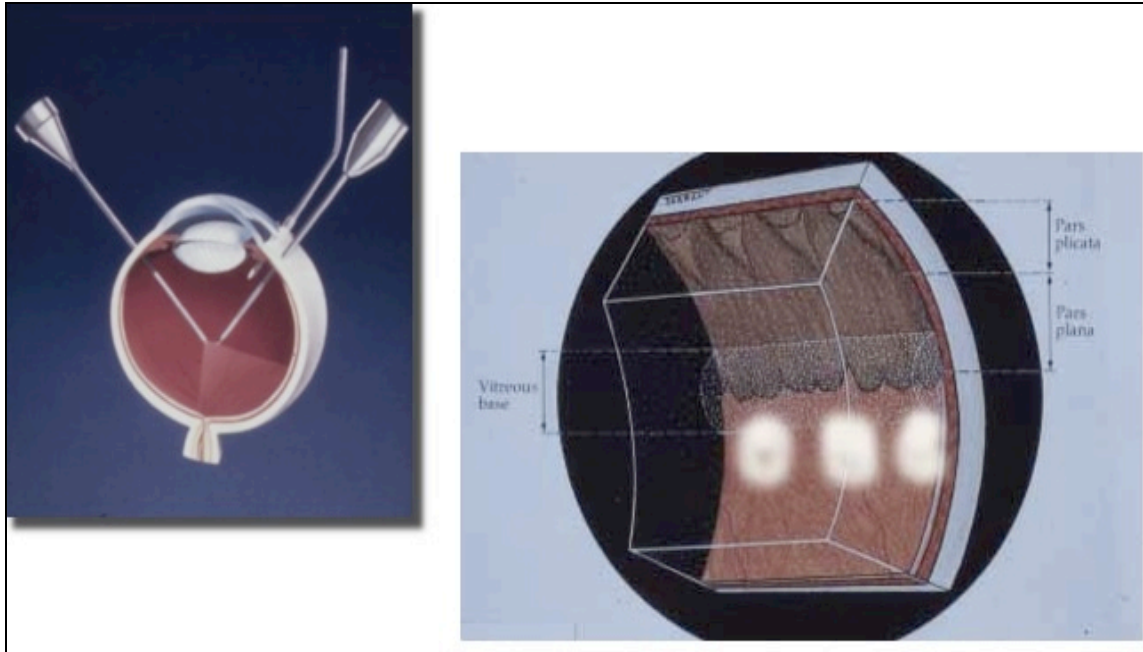


Abbildung 22: Darstellung der Kryokoagulation als intraoperative Maßnahme zur Vorbeugung einer Ablatio retinae (Quelle: modifiziert nach Naumann G. O. H. (1997); Pathologie des Auges, Band 1. und 2., 2. Auflage, Springer-Verlag, Berlin).

3. Ergebnisse

3.1. Beschreibung des Patientenkollektivs

Es wurden Daten von Frauen und Männern jeden Alters, bei denen eine pars-plana Vitrektomie mit Extraktion einer subretinalen Neovaskularisationsmembran durchgeführt wurde, erhoben, welche sich wie folgt verteilen:

3.2. Prä- und intraoperativ vorhandene Daten

Das Kapitel Prä- und intraoperativ vorhandene Daten enthält zum Teil auch postoperative Werte, um einen direkten prä- postoperativen Vergleich zu erzielen.

3.2.1. Alter und Geschlecht

Insgesamt wurden 100 Patienten durch CNV-Membranextraktionen chirurgisch behandelt. Davon waren 56 Patienten weiblich und 44 männlich.

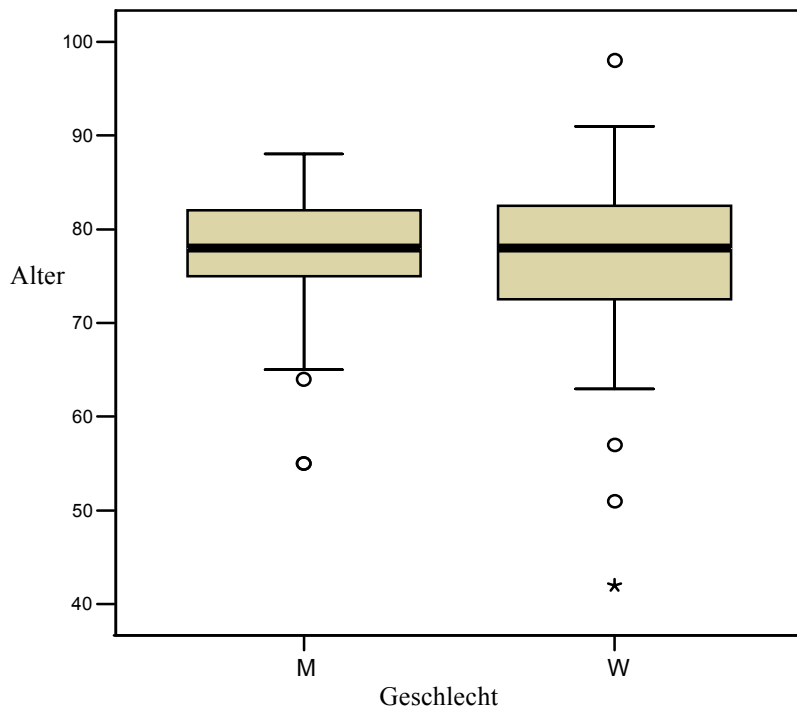


Abbildung 23: Geschlechterverteilung innerhalb des Patientenkollektivs in Abhängigkeit vom Lebensalter.

Das Durchschnittsalter betrug 76 Jahre und 10 Monate bei einer Standardabweichung von 8,8 Jahren. Große geschlechtsspezifische Unterschiede sind nicht erkennbar (s. Abbildung 23.). Lediglich die Altersverteilung ist bei den weiblichen Patientinnen sowohl nach oben als auch besonders nach unten breiter verteilt. Die jüngste Patientin war 42 Jahre, die älteste 98 Jahre alt.

3.2.2. Häufigkeit der Augenseite

Von den 100 Operationen wurde 56-mal das rechte und 44-mal das linke Auge chirurgisch behandelt.

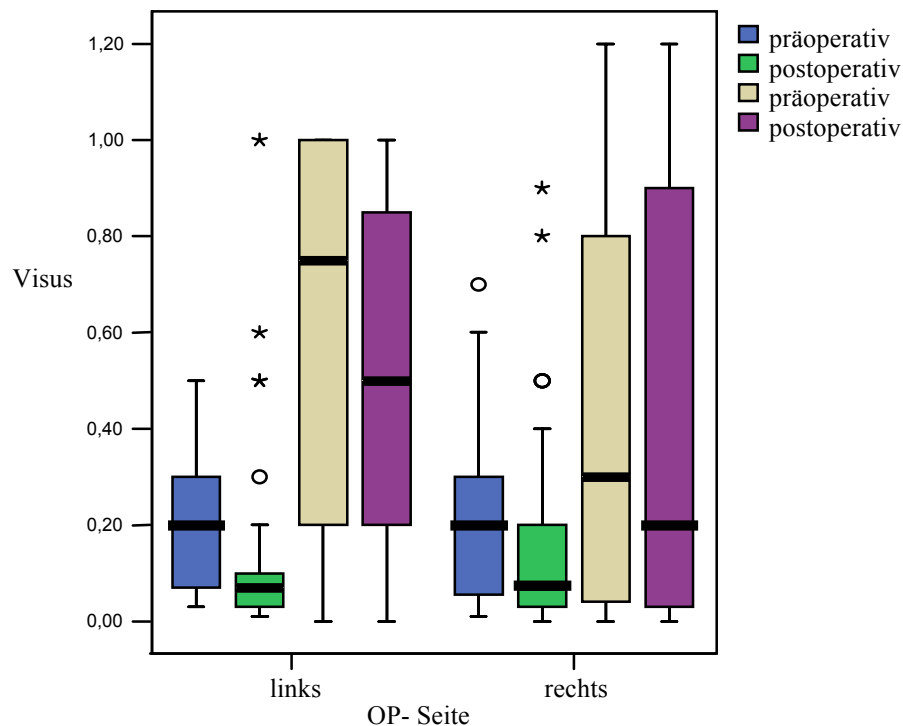


Abbildung 24: Die Visusveränderung in Abhängigkeit von der Operationsseite: Blau und grün=operiertes Auge, braun und violett=kontralaterales Auge.

Zusammenhänge bezüglich der Operationsseite soll Abbildung 24 aufzeigen. Der Operateur ist Rechtshänder, ein direkter Vergleich beider Augen ist möglich. Die präoperativen Visusbefunde des operierten Auges rechts/links sind bezüglich des Median- und Mittelwertes nahezu identisch. Das operierte Auge zeigt postoperativ rechts eine deutliche Diskrepanz zwischen Median- und Mittelwert. Kontralateral fällt das deutlich schlechtere rechte Auge zu beiden Zeitpunkten der Visusmessung auf.

3.2.3. Vorbehandlungen

Zu den Vorbehandlungen zählen die nachfolgenden Behandlungen, die nicht alle unmittelbar vor der Operation Anwendung fanden. Zum einen die photodynamische Therapie (PDT), die bei 10 % unserer Patienten durchgeführt wurde und zum anderen die präoperative Kryokoagulation, die bei 26 % unserer Patienten vorgenommen wurde. Zwei wei-

tere kleine Gruppen sind die Avastinvorbehandlung mit 5 % und ein Patient mit einer Bestrahlung (Radiatio) 1 %.

3.2.4. Kontralaterales Auge

Das nichtoperierte Auge war von Interesse, weil ein direkter Vergleich mit dem operierten Auge möglich war. Bei 37 % der kontralateralen Augen wurde die trockene Form der AMD festgestellt. Bei 20 % findet sich eine Kuhnt-Junius-Narbe als Endstadium einer FAMd. So konnten sowohl die Daten der Augen mit trockener AMD als auch die mit einem Junius-Kuhnt-Befund mit den Daten der chirurgisch behandelten Augen verglichen werden.

3.2.5. Vorderer Augenabschnitt (Linsenstatus) operiertes Auge prä-, intra- und postoperativ

Vor der Operation waren bereits 29 % der Augen mit einer Kunstlinse versehen (pseudophak). Intraoperativ wurde bei weiteren 46 % eine Kataraktoperation durchgeführt. Nach dem gesamten Untersuchungszeitraum waren 80 % der Augen pseudophak, 19 % hatten noch die kristalline Linse (eigene Linse). Ein Patient war ohne Linse (aphak).

3.2.6. Vorderer Augenabschnitt (Linsenstatus) kontralaterales Auge prä- und postoperativ

Zum präoperativen Zeitpunkt betrug der Kunstlinsenanteil 19 %, während 79 % die eigene natürliche Linse besaßen. Ein Patient war ohne Linse (aphak). Ein weiterer Patient war kontralateral ohne Augapfel (Anophthalmus). Nach dem gesamten Untersuchungszeitraum waren 27 % der Augen pseudophak, 71 % waren phak (eigene Linse), ein Patient hatte einen Anophthalmus und einer war aphak.

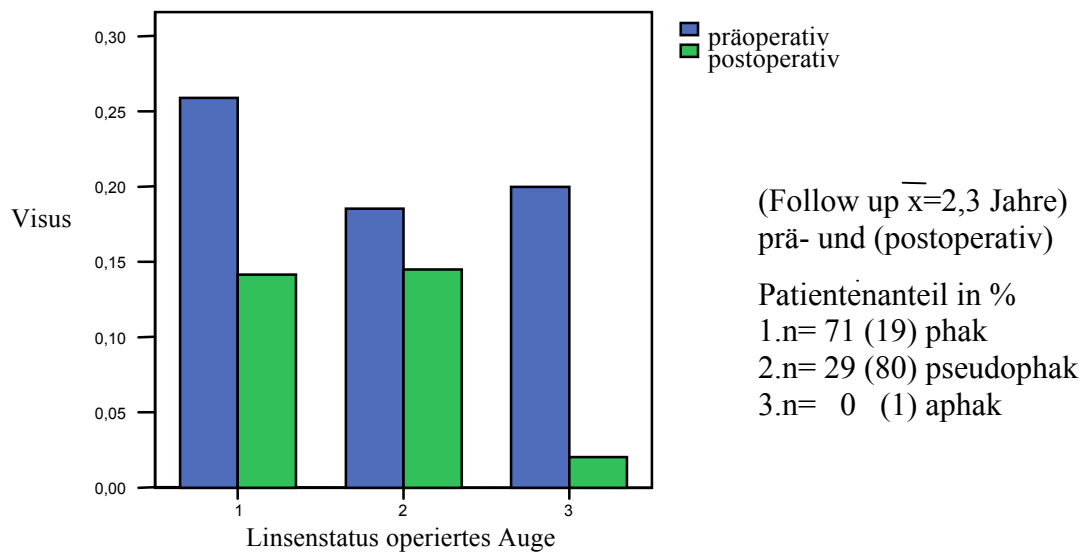


Abbildung 25: Das Visusverhalten des operierten Auges in Abhängigkeit vom vorderen Augenabschnitt (Linsenstatus) bei einem Nachbeobachtungszeitraum zwischen 3 Monaten und 10 Jahren.

Der präoperative Visus ist unabhängig von dem Linsenstatus am operierten Auge durchweg besser (s. Abbildung 25). Die postoperativen Befunde zeigen in der pseudophaken Gruppe einen geringgradig besseren Visus als in der ersten Gruppe mit natürlicher Linse. Bei der dritten aphaken Gruppe handelt es sich um ein Auge.

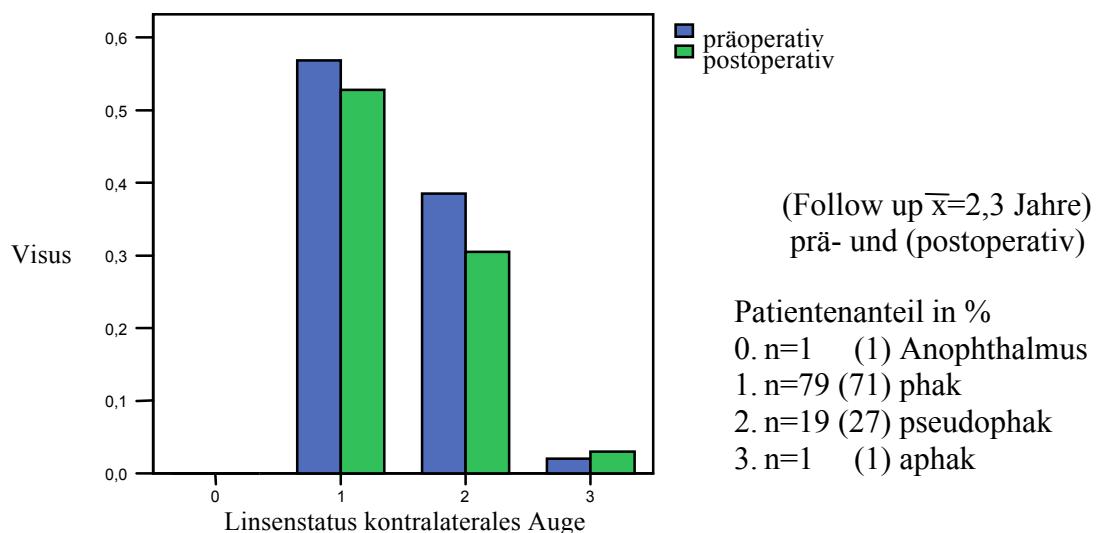


Abbildung 26: Das Visusverhalten des nicht operierten/kontralateralen Auges in Abhängigkeit vom vorderen Augenabschnitt (Linsenstatus) bei einem Nachbeobachtungszeitraum zwischen 3 Monaten und 10 Jahren (0=Anophthalmus).

Im Vergleich zum operierten Auge zeigt Abbildung 26 das nicht operierte kontralaterale Auge. Auch hier sind bei den phaken und pseudophaken Patienten bessere präoperative Visusbefunde feststellbar. Die dritte Gruppe (aphak) steht für ein Auge. Gruppe 0 steht für einen Anophthalmus.

3.2.7. Augeninnendruck präoperativ

Die Werte des Augeninnendrucks wurden festgehalten, um mögliche Zusammenhänge bei Komplikationen bewerten zu können. Der Augeninnendruck des operierten Auges betrug im Mittel 14,8 mmHg. Der kleinste gemessene Wert betrug 8,0 mmHg, der größte 41,0 mmHg bei einer Standardabweichung von 4,5 mmHg. Bei dem Patienten mit 41,0 mmHg wurde ein sekundäres Glaukom festgestellt. Das kontralaterale Auge zeigte einen Mittelwert von 14,0 mmHg. Hier war ein Minimalwert von 0,0 mmHg und ein Maximalwert von 24,0 mmHg bei einer Standardabweichung von 3,1 mmHg zu beobachten. Die 0,0 mmHg stehen für einen Anophthalmus.

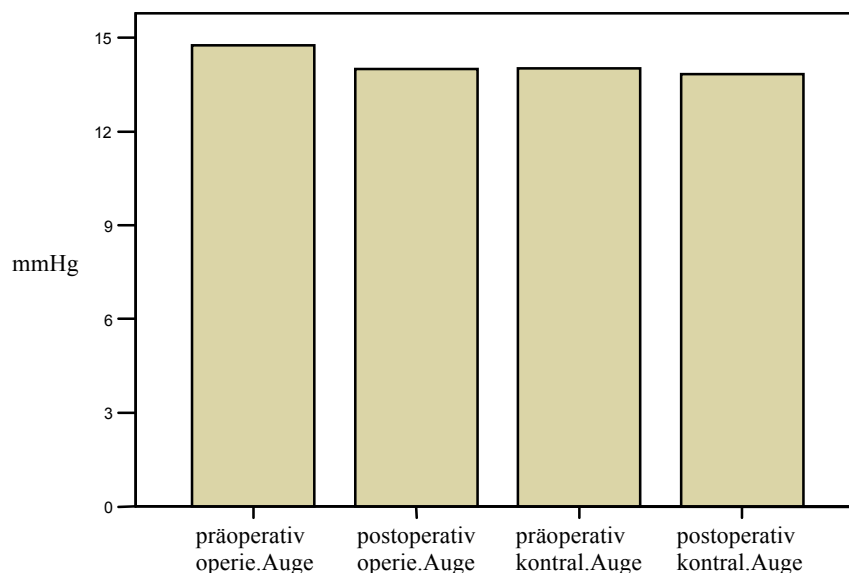


Abbildung 27: Demonstriert den Verlauf des Augeninnendrucks an beiden Augen prä- und postoperativ.

Nachfolgend ist die deskriptive Statistik des Augeninnendrucks dargestellt: Die Standardabweichung der Gruppe: operiertes Auge präoperativ ist deutlich größer als die der anderen Tensio - Gruppen.

Tabelle 1: Augeninnendruck (IOD) operiertes Auge präoperativ:

| | n | minimum | maximum | mean | std. deviation |
|------------------------------------|------------|---------|---------|-------|----------------|
| Tensio op v. valid n (listwise) | 100 100 | 8 | 41 | 14,76 | 4,529 |

Tabelle 2: IOD operiertes Auge postoperativ:

| | n | minimum | maximum | mean | std. deviation |
|------------------------------------|------------|---------|---------|-------|----------------|
| Tensio op n. valid n (listwise) | 100 100 | 8 | 30 | 14,01 | 3,311 |

Geringere Maximalwerte kennzeichnen die beiden Messgruppen des kontralateralen Auges.

Tabelle 3: IOD kontralaterales Auge präoperativ:

| | n | minimum | maximum | mean | std. deviation |
|-------------------------------------|------------|---------|---------|-------|----------------|
| Tensio cont.v valid n (listwise) | 100 100 | 0 | 24 | 14,02 | 3,094 |

Tabelle 4: IOD kontralaterales Auge postoperativ:

| | n | minimum | maximum | mean | std. deviation |
|-------------------------------------|------------|---------|---------|-------|----------------|
| Tensio cont.n valid n (listwise) | 100 100 | 0 | 21 | 13,83 | 3,059 |

3.2.8 Visus präoperativ

Bei allen Patienten wurde die Sehschärfe als der bestkorrigierte Visus aus Krankenblättern der Universitäts-Augenklinik-Marburg bzw. den Nachuntersuchungen erfasst. Der Visus des operierten Auges betrug im Mittel 0,20 bei einem Minimalwert von 0,00 und einem Maximalwert von 0,70. Die Standardabweichung nahm einen Wert von 0,16 ein. Das kontralaterale Auge hatte zum Zeitpunkt der präoperativen Visusmessung einen Mittelwert von 0,51 bei einem Minimalwert von 0,00 und einen maximalen Wert von 1,20. Die Standardabweichung betrug 0,41.

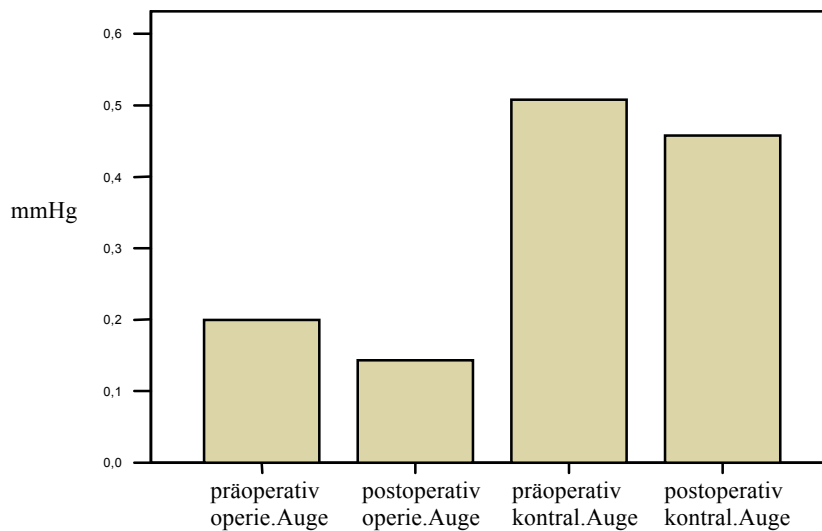


Abbildung 28: Visusentwicklung vor und nach der Operation.

Visusverschlechterungen sind an beiden Augen zu beobachten. Im Folgenden sind die deskriptiven Werte zu Abbildung 28 (Visusentwicklung) detailliert aufgeführt.

Tabelle 5: Visus operiertes Auge präoperativ:

| | n | minimum | maximum | mean | std. deviation |
|--------------------|-----|---------|---------|------|----------------|
| visus op v. | 100 | ,0 | ,7 | ,199 | ,1563 |
| valid N (listwise) | 100 | | | | |

Tabelle 6: Visus operiertes Auge postoperativ:

| | n | minimum | maximum | mean | std. deviation |
|--------------------|-----|---------|---------|-------|----------------|
| visus op n. | 100 | ,00 | 1,00 | ,1431 | ,19210 |
| valid N (listwise) | 100 | | | | |

Tabelle 7: Visus kontralaterales Auge präoperativ:

| | n | minimum | maximum | mean | std. deviation |
|--------------------|-----|---------|---------|------|----------------|
| visus cont.v | 100 | ,0 | 1,2 | ,507 | ,4117 |
| valid N (listwise) | 100 | | | | |

Tabelle 8: Visus kontralaterales Auge postoperativ:

| | n | minimum | maximum | mean | std. deviation |
|--------------------|-----|---------|---------|-------|----------------|
| visus cont.n | 100 | ,00 | 1,20 | ,4573 | ,39906 |
| valid N (listwise) | 100 | | | | |

3.3. Postoperative Daten

3.3.1. Klinische Nachuntersuchung

Die Kapitel: Subjektive Einschätzung, Optische Kohärenztomographie (OCT), Gesichtsfeldbestimmung und Fluoreszenzangiographie beziehen sich auf 34 Patienten innerhalb des Gesamtkollektivs, die einer erneuten Einbestellung in die Klinik gefolgt sind (Follow up x=4,7 Jahre).

3.3.1.1. Augeninnendruck

Der Augeninnendruck des operierten Auges betrug im Mittel 14,0 mmHg. Ein Minimalwert von 8,0 mmHg und ein Maximalwert von 30,0 mmHg bei einer Standardabweichung von 3,3 mmHg wurden in dieser Gruppe festgestellt. Der Mittelwert des kontralateralen Auges betrug 13,8 mmHg. Hier waren 0,0 mmHg als geringster und

21,0 mmHg als höchster Wert bei einer Standardabweichung von 3,1 mmHg messbar. Bei den 0,0 mmHg handelt es sich wie bereits o.g. um einen Anophthalmus. Eine Augeninnendruckerhöhung wurde bei 4 % der Patienten behandelt. Bei allen Augen war nach Gabe eines okulären Antihypertensivums ein Rückgang des Augeninnendrucks in den Normbereich zu beobachten.

3.3.1.2. Visus

Der Visus des operierten Auges zeigte einen Durchschnittswert von 0,14. Der kleinste gemessene Wert betrug 0,00, der größte 1,00, bei einer Standardabweichung von 0,19. Das kontralaterale Auge besaß einen mittleren Visus von 0,46. Hier wurde ebenfalls ein Minimalwert von 0,00 und ein Maximalwert von 1,20 bei einer Standardabweichung von 0,40 beobachtet. 35 % der Patienten hatten keinen 5-m-Visus. 29 % hatten einen Fernvisus von 0,1. Bei weiteren 12 % betrug der Fernvisus 0,05. Gemessene Fernvisuswerte von 0,3 und 0,2 wurden bei jeweils 6 % des Patientenkollektivs ermittelt. Die restlichen 12 % verteilten sich à 3 % auf: 0,025, 0,25, 0,32 und 0,5. Lesen ist ab einem Visus von 0,3- 0,4 möglich, 12 % unserer Patienten befinden sich in diesem Bereich.

3.3.1.3. Subjektive Einschätzung

Von den 34 in der Klinik nachuntersuchten und befragten Patienten waren 9 % mit der Operation sehr zufrieden. Für 41 % war die Situation nach der Operation besser als vorher. 44 % gaben an mit dem Resultat zufrieden zu sein. 3 % fiel die Abstandseinschätzung mit dem operierten Auge schwer. Weitere 3 % der Patienten berichten von postoperativen Doppelbildern.

3.3.1.4. Optische Kohärenztomographie (OCT)

Von den 34 OCTs war bei 94 % der Augen die Makula trocken.

3.3.1.5 Gesichtsfeldbestimmung

Die Gesichtsfeldbestimmung nach Goldmann ergab bei 82 % der Patienten ein Zentralskotom. 15 % hatten eine leichte periphere Gesichtsfeldeinschränkung (zirkumferent). Bei 9 % wurde eine deutliche periphere Gesichtsfeldeinschränkung festgestellt (nasal n=2, oben n=1). 3 % der Patienten war es nicht möglich, mit dem operierten Auge zu fixieren.

3.3.1.6. Fluoreszenzangiographie

Bei 94 % fand sich angiographisch eine trockene Makulanarbe mit mehr oder minder großem RPE-Defekt. Bei 6 % der Augen wurde ein Rezidiv bzw. ein beginnendes Rezidiv festgestellt. Die Hälfte dieser Rezidive kam in Verbindung mit einer exsudativen Netzhautablösung und einer Farbstoffleckage vor. Die planimetrische Bestimmung der RPE- Defektgröße ergab Werte zwischen 5,3 mm² und 90,4 mm².

3.3.1.7. Postoperativer funduskopischer Befund

Die funduskopischen Befunde beziehen sich auf das Gesamtkollektiv (100 Patienten). Die Befunde wurden in trockene und feuchte unterteilt:

Trockene Fundusbefunde (Anzahl in %)

- retinaler Pigmentepitheldefekt (n=100)
- Netzhaut anliegend (n=94)
- Makula trocken (n=87)
- stabiler Befund: Keine Neovaskularisation (n=87)
- trockene Makulanarbe (n=43)
- trockene atrophische Narbe (n=29)
- trockene chorioretinale Narbe (n=8)
- große zentrale atrophische Narbe (n=1)
- Makula mit großer Vernarbung (n=1)

- fibrovaskuläre Vernarbung (n=1)
- Pigmentblattatrophie (n=1)
- kleine subretinale Fibrose (n=2)
- Aderhautnaevus (n=1)
- atrophisches Pigmentepithel (n=3)
- Makula mit ausgeprägten Pigmentverschiebungen im Makulabereich (n=1)
- deutliche Gliose (n=1)
- leichte epiretinale Gliose (n=1)

Feuchte Fundusbefunde (Anzahl in %)

- subretinale Blutung am hinteren Pol (n=5)
- fleckförmige zentrale Blutung (n=3)
- Pigmentepithelabhebung (n=2)
- kleine zentrale Netzhautblutung (n=9)
- exsudative Netzhautablösung (n=6)
- CNV-Rezidiv (n=13)

3.3.2. Kombinationsbehandlung

Bei 5 % der Patienten wurde intraoperativ nach Luftauffüllung eine adjuvante intravitreale Avastinapplikation durchgeführt. Die Avastinbehandlung wurde bei 2 % der operierten Augen postoperativ wiederholt.

3.3.3. Blutung

Eine subretinale Nachblutung wurde bei 17 % der Patienten postoperativ diagnostiziert, wobei sie bei 3 % der Patienten unmittelbar im Bereich der Makula lag. Die meisten dieser Blutungen resorbierten sich rasch. Eine Re-Vitrektomie wurde bei 5 % aller Augen notwendig. Eine Phenprocoumonmedikation war bei einem Patienten bekannt. Bei

weiteren 6 % des Gesamtkollektivs wurden Glaskörpereinblutungen beobachtet, wobei bei zwei Dritteln davon eine Re-Vitrektomie erforderlich war. Bei 1 % der subretinalen Blutungen kam es zu einem Rezidiv der CNV. Rezidive bei Einblutungen in den Glaskörper (corpus vitreum) kamen nicht vor. In 2 % der Fälle kam es sowohl zu einer subretinalen als auch einer corpus vitreum-Blutung. Die mit Avastin behandelten Patienten waren frei von Nachblutungen. 2 % der subretinalen Nachblutungsfälle waren PDT-vorbehandelt. Im Rahmen solch einer Vorbehandlung kam es zu keiner Glaskörperblutung. Netzhautablösungen zusammen mit retinalen Blutungen wurden nicht beobachtet. Eine Ablatio bei Blutung in das corpus vitreum kam bei 2 % der Patienten vor.

3.3.4. Ablatio retinae (peripher, rhegmatogen)

Eine periphere rhegmatogene (lochbedingte) Netzhautablösung trat bei 6 % der operierten Augen auf, einmal davon bei myopia magna. Ein Rezidiv der CNV war in einem Auge mit einer Netzhautablösung assoziiert. Bei der photodynamischen Therapie als Vorbehandlung kam es zu keiner Netzhautablösung. Bei einem Patienten kam es zu einer Ablatio retinae nach Avastintherapie.

3.3.5. CNV-Rezidiv

Membranneubildungen haben sich bei 13 % der Augen angiographisch gezeigt. Die Rezidivmembran wurde 11-mal über eine re-pars-plana Vitrektomie analog des Ersteinriffes entfernt. Einmal zeigte die Neubildung im Verlauf keine Ausbreitungstendenz, sodass keine chirurgische Intervention nötig war. Durch eine Avastininjektion ist ebenfalls eines der 13 Rezidive erfolgreich behandelt worden. Drei, der mit Avastin behandelten Augen, hatten ein Re-CNV-Rezidiv. Bei den Augen mit photodynamischer Vorbehandlung kam es dreimal zu der erneuten Ausbildung einer CNV.

3.3.6. Kryokoagulation

Die Kryokoagulation wurde intraoperativ durchgeführt. Sie dient in erster Linie der Vorbeugung von postoperativen Netzhautablösungen. Bei einem Patienten wurde das Auge sowohl mittels Kryotherapie als auch PDT behandelt. Ebenfalls einmal kam die Kältetherapie zusammen mit Avastin zum Einsatz.

3.3.7. PDT

10 % der operierten Augen wurden vor dem Eingriff photodynamisch behandelt. In der Avastin-Gruppe kam diese Methode bei 3 der 5 Augen präoperativ zum Einsatz.

3.3.8. Re-Vitrektomie

Insgesamt wurden 19 % der operierten Augen re-vitrektomiert. Die Ursachen sind in erster Linie das CNV-Rezidiv mit 11 %, gefolgt von den Blutungen und der Ablatio mit jeweils 5 %. Eine Blutung und eine Netzhautablösung traten zeitgleich mit einem CNV-Rezidiv auf, sodass hier jeweils eine operative Revision erfolgte. Auffällig bei der kleinen Gruppe der Avastinpatienten ist, dass 4 von 5 re-vitrektomiert wurden. Ursächlich hierfür waren bei 3 Patienten ein CNV-Rezidiv und bei 1 Patienten eine Netzhautablösung.

3.4. T-Test-Analyse (gepaart)

Um Unterschiede zwischen zwei Gruppen statistisch aufzuzeigen, wurden gepaarte T-Tests durchgeführt, wobei das Signifikanzniveau bei einem p-Wert $< 0,05$ liegt. Die Ergebnisse gestalten sich wie folgt:

Der T-Test der beiden Gruppen: Visus operiertes Auge präoperativ - Visus operiertes Auge postoperativ ist positiv, ein statistischer Unterschied liegt vor (s. Tabelle 9).

Tabelle 9: Gepaarter T-Test: Visus operiertes Auge präoperativ - Visus operiertes Auge postoperativ.

| | | paired differences | | | | | | | |
|--------|---------------------------|---|----------------|-----------------|--------|--------|-------|----|-----------------|
| | | 95% confidence interval of the difference | | | | | | | |
| | | mean | std. deviation | std. error mean | lower | upper | t | df | sig. (2-tailed) |
| pair 1 | visus op v. - visus op n. | ,05635 | ,17413 | ,01741 | ,02180 | ,09090 | 3,236 | 99 | ,002 |

Auch der T-Test des kontralateralen Auges zeigt im Rahmen der prä- und postoperativen Beurteilung einen signifikanten p-Wert ($p=0,02$).

Tabelle 10: Gepaarter T-Test: Visus kontralaterales Auge präoperativ - Visus kontralaterales Auge postoperativ.

| | | paired differences | | | | | | | |
|--------|-----------------------------|--------------------|----------------|-----------------|---|--------|-------|----|------|
| | | mean | std. deviation | std. error mean | 95% confidence interval of the difference | | | | |
| | | | | | lower | upper | | | |
| pair 1 | visus cont.v - visus cont.n | ,05010 | ,21106 | ,02111 | ,00822 | ,09198 | 2,374 | 99 | ,020 |

Die beiden letzten positiven T-Test Gruppen: Vorderer Augenabschnitt (Linsenstatus) operiertes Auge - vorderer Augenabschnitt (Linsenstatus) kontralaterales Auge mit einem p -Wert=0,001 (s. Tabelle 11).

Tabelle 11: Gepaarter T-Test: Vorderer Augenabschnitt (Linsenstatus) operiertes Auge - vorderer Augenabschnitt (Linsenstatus) kontralaterales Auge.

| | | paired differences | | | | | | | |
|--------|------------------------|--------------------|----------------|-----------------|---|-------|-------|----|------|
| | | mean | std. deviation | std. error mean | 95% confidence interval of the difference | | | | |
| | | | | | lower | upper | | | |
| pair 1 | lens OP lens contra | ,540 | ,558 | ,056 | ,429 | ,651 | 9,675 | 99 | ,001 |

Bei dem Vergleich des Augeninnendruckes des operierten Auges prä- und postoperativ beträgt der p-Wert 0,143, womit der T-Test negativ ist. Ebenfalls kein statistischer Unterschied zeigt sich zwischen den beiden Gruppen: Tensio kontralaterales Auge präoperativ - tensio kontralaterales Auge postoperativ mit einem Wert von 0,568.

3.5. Korrelation nach Pearson

Die Korrelationsanalyse nach Pearson wurde durchgeführt, um mögliche lineare Zusammenhänge zwischen zwei Gruppen festzustellen. Ein negativer Zusammenhang besteht, wenn der Korrelationskoeffizient < 0 ist. Ist er größer 0, liegt ein positiver Zusammenhang vor. Ab einem Wert von $< -0,7$ besteht ein stark negativer Zusammenhang, bei $> 0,7$ ein stark positiver.

Die beiden Gruppen Visus operiertes Auge präoperativ - Visus operiertes Auge postoperativ ergeben folgende Korrelation:

Tabelle 12: Korrelation: Visus operiertes Auge präoperativ - Visus operiertes Auge postoperativ.

| | | visus op v. | visus op n. |
|-------------|---------------------|-------------|-------------|
| visus op v. | pearson correlation | 1 | ,516(**) |
| | sig. (2-tailed) | | ,000 |
| | n | 100 | 100 |
| visus op n. | pearson correlation | ,516(**) | 1 |
| | sig. (2-tailed) | ,000 | |
| | n | 100 | 100 |

** correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

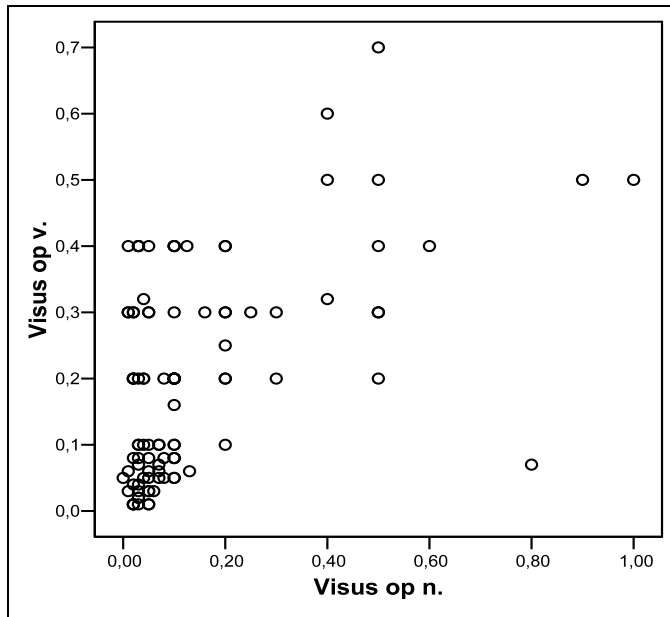


Abbildung 29: Das Streudiagramm der beiden Gruppen: Visus operiertes Auge präoperativ - Visus operiertes Auge postoperativ, wobei ein eindeutiger linearer Zusammenhang fehlt.

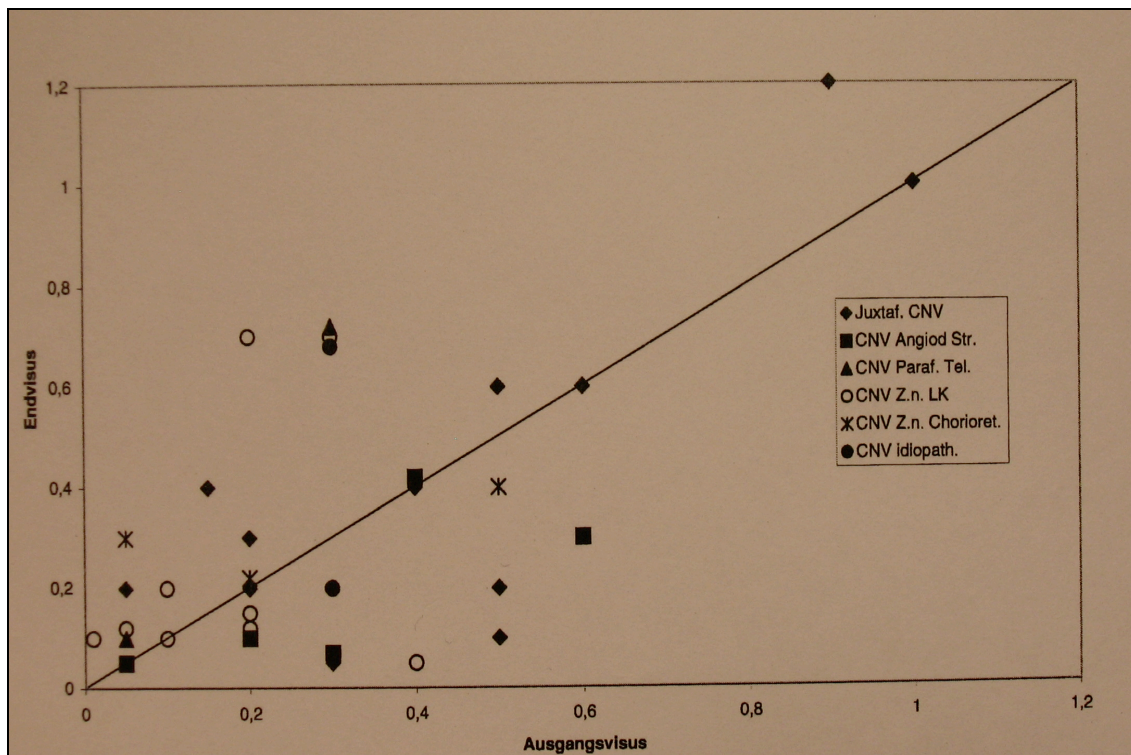


Abbildung 30: Im Vergleich das Streudiagramm nach erfolgter PDT Behandlung: 256

Patienten wurden bei einem durchschnittlichen Beobachtungsintervall von 10,5 Monaten mit PDT behandelt. Es erfolgte eine Unterteilung in CNV-Subgruppen. Müller-Velten et al. (2003).

Im Vergleich die Werte des kontralateralen Auges: Visus kontralateral präoperativ - Visus kontralateral postoperativ mit einer positiven Korrelation (s. Tabelle 13).

Tabelle 13: Korrelation: Visus kontralateral präoperativ - Visus kontralateral postoperativ.

| | | visus cont.v | visus cont.n |
|--------------|---------------------|--------------|--------------|
| visus cont.v | Pearson correlation | 1 | ,865 (**) |
| | sig. (2-tailed) | | ,000 |
| | n | 100 | 100 |
| visus cont.n | Pearson correlation | ,865 (**) | 1 |
| | sig. (2-tailed) | ,000 | |
| | n | 100 | 100 |

** correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

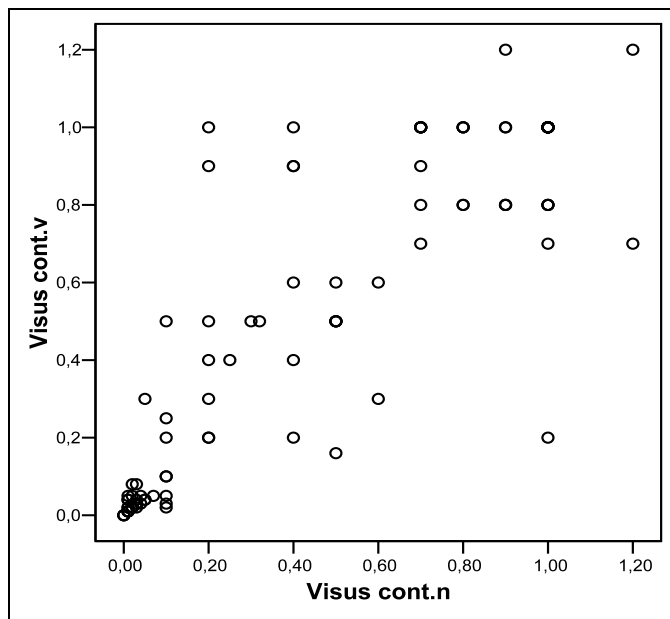


Abbildung 31: Das Korrelationsverhalten der beiden Gruppen: Visus kontralateral präoperativ - Visus kontralateral postoperativ, wobei hier ein linearer Zusammenhang besteht.

Weitere Tests waren negativ, sie wurden mit folgenden Gruppen durchgeführt: Tensio

operiertes Auge präoperativ - tensio operiertes Auge postoperativ = 0,188. Tensio kontralaterales Auge präoperativ - tensio kontralaterales Auge postoperativ = 0,420. Zeit (Nachbeobachtungszeit) - Visusdifferenz operiertes Auge = (-)0,175.

3.6. Regression

Bei der Regressionsanalyse wurde der Einfluss einer Variable: Die Gruppe: Visusdifferenz operiertes Auge auf die anderen Gruppen untersucht. Die beiden Gruppen: Alter - Visusdifferenz operiertes Auge setzen sich wie folgt zusammen (s. Tabelle 14, Abbildung 32):

Tabelle 14: Regression: Alter.

| model | | unstandardized coefficients | | standardized coefficients | t | sig. |
|-------|------------|-----------------------------|------------|---------------------------|--------|------|
| | | b | std. error | beta | | |
| 1 | (constant) | ,244 | ,151 | | 1,616 | ,109 |
| | age | -,004 | ,002 | -,198 | -2,003 | ,048 |

a dependent variable: visusdiff

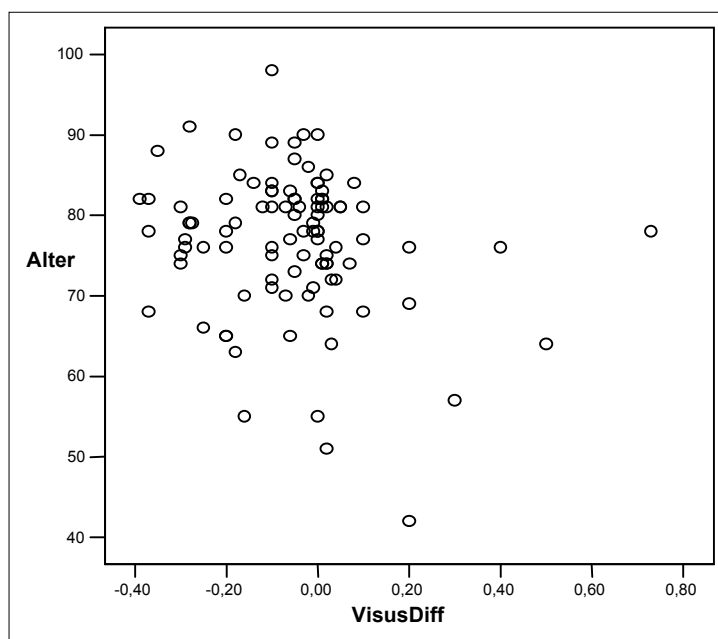


Abbildung 32: Verdeutlicht den Zusammenhang: Alter - Visusdifferenz operiertes Auge.

Eine weitere Gruppe, die lineares Regressionsverhalten zeigt, ist der präoperative Visus des operierten Auges (s. Tabelle 15, Abbildung 33).

Tabelle 15: Regression: Visus operiertes Auge präoperativ..

| model | | unstandardized coefficients | | standardized coefficients | t | sig. |
|-------|-------------|-----------------------------|------------|---------------------------|--------|------|
| | | b | std. error | beta | | |
| 1 | (constant) | ,016 | ,027 | | ,613 | ,541 |
| | visus op v. | -,365 | ,106 | -,328 | -3,434 | ,001 |

a dependent variable: visusdiff

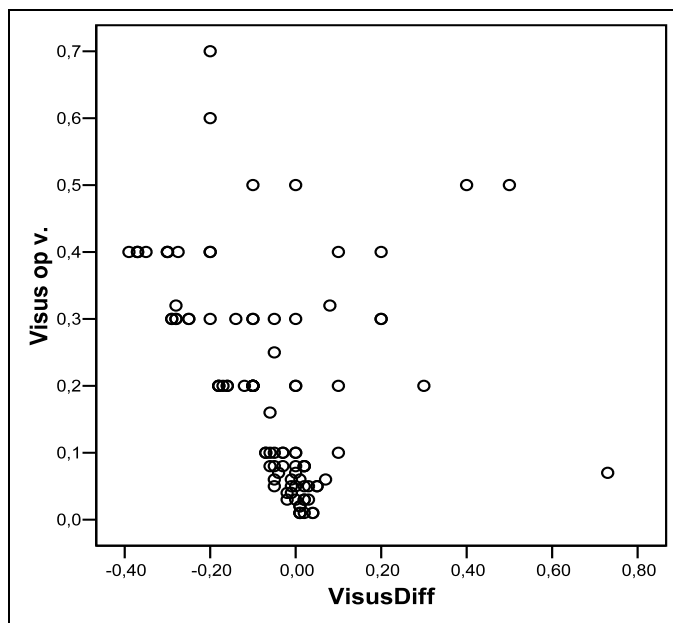


Abbildung 33: Das Streudiagramm: Visus operiertes Auge präoperativ.

Mit einem Signifikanzniveau von $p=0,001$ ist der postoperative Visus des operierten Auges Gegenstand folgender Analyse:

Tabelle 16: Regression: Visus operiertes Auge postoperativ.

| model | | unstandardized coefficients | | standardized coefficients | | |
|-------|-------------|-----------------------------|------------|---------------------------|--------|------|
| | | b | std. error | beta | t | sig. |
| 1 | (constant) | -,139 | ,017 | | -8,293 | ,000 |
| | visus op n. | ,580 | ,070 | ,640 | 8,242 | ,001 |

a dependent variable: visusdiff

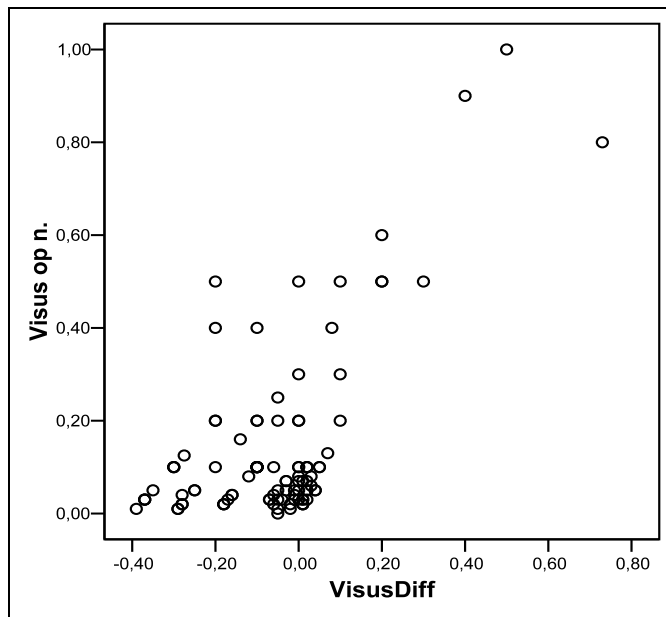


Abbildung 34: Das Regressionsverhalten der Gruppe: Visus operiertes Auge postoperativ.

Die Regressionsanalyse für die Gruppe: Visus kontralateral präoperativ war mit einem p-Wert von 0,236 statistisch nicht signifikant. Anders die Gruppe: Visus kontralateral postoperativ, hier ist ein linearer Zusammenhang erkennbar (s. Tabelle 17, Abbildung 35):

Tabelle 17: Regression: Visus kontralateral postoperativ.

| model | | unstandardized coefficients | | standardized coefficients | | |
|-------|--------------|-----------------------------|------------|---------------------------|--------|------|
| | | b | std. error | beta | t | sig. |
| 1 | (constant) | -,114 | ,026 | | -4,482 | ,000 |
| | visus cont.n | ,127 | ,042 | ,291 | 3,013 | ,003 |

a dependent variable: visusdiff

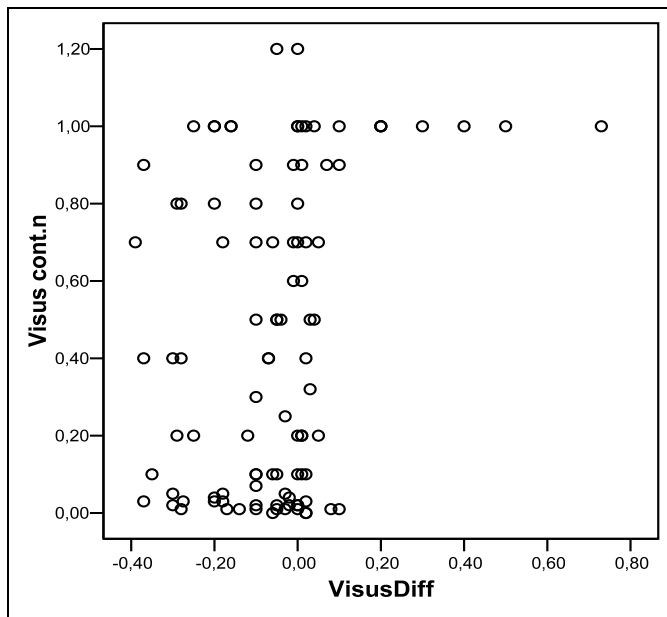


Abbildung 35: Gruppe: Visus kontralateral postoperativ.

Um einen möglichen Einfluss durch die Nachbeobachtungszeit auszuschließen, wurde folgende Regression ermittelt:

Tabelle 18: Regression: Nachbeobachtungszeit.

| model | | unstandardized coefficients | | standardized coefficients | t | sig. |
|-------|------------|-----------------------------|------------|---------------------------|--------|------|
| | | b | std. error | beta | | |
| 1 | (constant) | 26,557 | 2,710 | | 9,801 | ,000 |
| | visusdiff | -26,149 | 14,872 | -,175 | -1,758 | ,082 |

a dependent variable: Zeit (Monate)

3.7. Therapievergleich

Um einen direkten Vergleich des Sehschärfeverlaufs bei den verschiedenartigen Therapien zu bekommen, wurden die unten aufgeführten Langzeitstudien in einem Diagramm zusammengefasst. Zum Anti-VEGF sind zur Zeit nur Untersuchungen mit einer maximalen Verlaufskontrolle von zwei Jahren verfügbar.

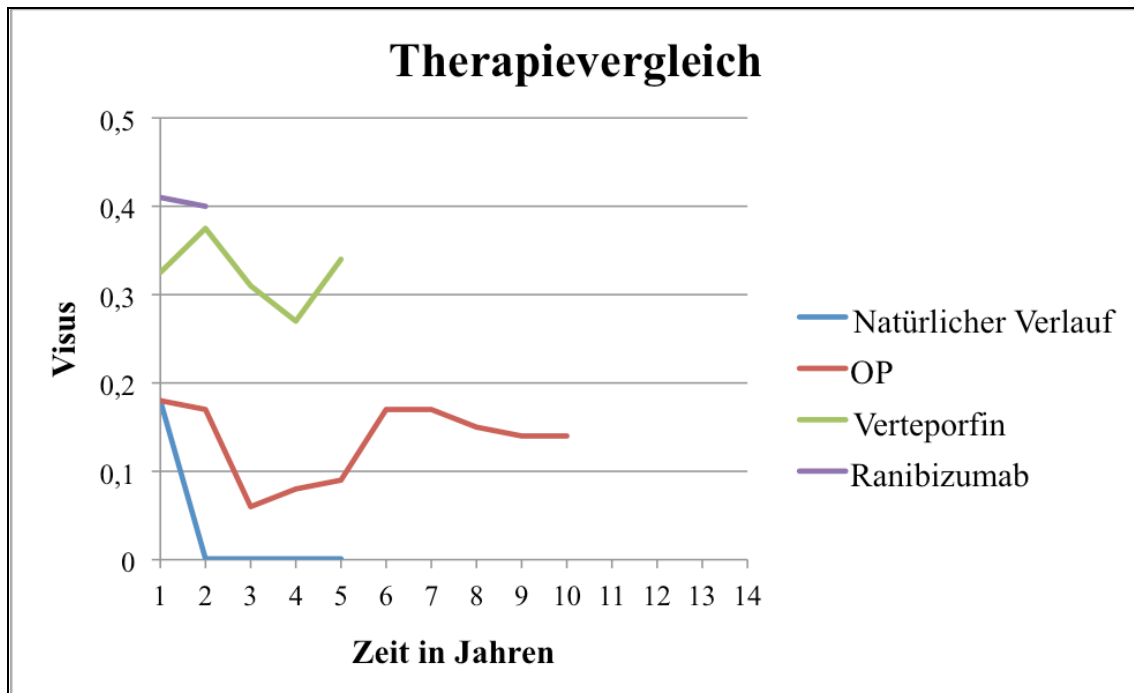


Abbildung 36: Visusentwicklung der FAMD

Blau= Natürlicher Verlauf der FAMD (ohne Therapie): TAP Study Group 1999

Rot= Marburger Studie: Die chirurgische Entfernung der CNV (Schmidt/Fisic)

Grün= Verteporfin Studie: TAP Report No. 8 (Kaiser, P.K. 2006)

Violett= Ranibizumab (Anti-VEGF) Studie: Two-Year Results of the ANCHOR Study (Brown, D.M. 2009).

Die TAP Study Group 1999 behandelt Patienten mit neovaskulärer AMD. Die Ranibizumabdaten entstammen der Kontrollgruppe: Ranibizumab 0,5 mg. Der Ausgangsvisus der Verteporfin und Ranibizumabstudie entspricht dem Mittelwert der größten Visusgruppe. Die Untersuchungsgruppe der Ranibizumabstudie umfasst 139, die der Verteporfinstudie 77 Patienten. Beide Vergleichsstudien behandeln vornehmlich Patienten mit klassischen CNV-Läsionen.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse nach chirurgischer Entfernung der CNV (chorioretinale Neovaskularisationsmembran) als Therapie der feuchten Makuladegeneration beschrieben.

Hierzu wurden Daten von 100 an der Universitätsaugenklinik Marburg operierten Patienten in einer retrospektiven klinischen Studie ausgewertet.

Das untersuchte Patientenkollektiv wurde zudem nach Geschlecht, Alter und Augenseite unterschieden, um die jeweilige Häufigkeitsverteilung aufzuzeigen. Die Auswertung der prä- und postoperativen Ergebnisse bei 100 membranextrahierten Augen zeigte eine Geschlechterverteilung von 44 % männlichen und 56 % weiblichen Patienten innerhalb des Kollektivs. Der Nachbeobachtungszeitraum lag zwischen 3 Monaten und 10 Jahren bei einem Mittelwert von 28 Monaten. Der Minimalwert von drei Monaten wurde gewählt, um postoperativ vor der Nachuntersuchung eine abgeschlossene Wundheilung zu gewährleisten. Das Durchschnittsalter betrug 76 Jahre und 10 Monate, dabei war die jüngste Patientin 42 und die älteste 98 Jahre alt. Die Auswertung der Sehschärfeveränderung zeigte eine Differenz von 28 % im Mittel bei den operierten Augen zugunsten der präoperativen Befunde. In Zahlen ausgedrückt betrug der Mittelwert präoperativ am operierten Auge 0,20 und postoperativ 0,14. Die mittlere Visusdifferenz von 28 % am operierten Auge erscheint zunächst hoch, der klinische Wert jedoch von 0,20 und 0,14 ist nur geringgradig unterscheidbar. Das kontralaterale Auge wurde ebenfalls untersucht, um mögliche Visusveränderungen über die Zeit von der nicht operierten Seite erfassen zu können. Die Sehschärfeveränderung der kontralateralen Augen zeigte über den Beobachtungszeitraum eine Verschlechterung im Mittel von 10 %. Der mittlere präoperative Visus betrug 0,51. Postoperativ wurde ein Visusmittelwert von 0,46 errechnet. Im Vergleich hat sich die Sehkraft des kontralateralen Auges des gleichen Patienten innerhalb des gleichen Nachbeobachtungszeitraumes um 10 % verschlechtert. Eine allein durch die Operation verursachte Sehverschlechterung kann daher durchaus infrage gestellt werden. Umgekehrt jedoch ist bei Nichtoperation einer exsudativen altersbedingten Makuladegeneration i. d. R. eine starke Progredienz mit Ausweitung der Läsionsfläche und konsekutiver Sehverschlechterung zu erwarten. Sicherlich ist ab einem gewissen Stadium der feuchten AMD trotz operativer Intervention keine Sehver-

besserung zu erwarten. Ähnlich einer lang bestehenden Ablatio, bei der der Nährstofftransport zu den Retinazellen längere Zeit unterbrochen ist, ist hier zusätzlich das Vorkommen von Entzündungszellen als zusätzlicher Faktor zu nennen, der für autolytische Prozesse verantwortlich ist. Ein Beispiel der postoperativen Visusverbesserung nach peripapillärer Membranextraktion zeigt Aisenbrey et al. (2007), der bei 75 % seiner Patienten einen postoperativen Anstieg des Visus feststellte, da hier durch die Lage der CNV das zentrale RPE nicht geschädigt war. Hierbei ist jedoch die kleine Fallzahl von 8 Patienten zu nennen. Lo Giudice et al. (2008) berichten über einen Fall nach erfolgter PDT mit intravitrealer Triamcinolonkombithherapie, bei dem die Patientin einen Tag nach PDT einen totalen Sehverlust erlitt. Gefäßveränderungen im Bereich der Retina und Choroidea wurden als schwere Komplikation bei gleichzeitiger PDT und IVTA beobachtet.

Die Untersuchung des postoperativen Lesevisus ergab bei 35 % der Patienten kein 5-Meter-Visusvermögen. 12% der Patienten war Lesen möglich, hierbei wurde ein Visus von mindestens 0,3 zugrunde gelegt. Als weiterer Parameter wurde der Augeninnendruck prä- und postoperativ an beiden Augen gemessen, um diesbezüglich mögliche Komplikationen festzuhalten. Die mittlere Augeninnendruckdifferenz des operierten Auges betrug 5 %, wobei der IOD vor der Operation um 0,8 mmHg im Mittel höher war. Der präoperative Mittelwert wurde mit einem Ergebnis von 14,8 mmHg bei einem Minimalwert von 8,0 und einem maximal gemessenen IOD von 41,0 mmHg in Form eines temporären sekundären Glaukoms festgehalten. Postoperativ betrug der Mittelwert des Augeninnendrucks des operierten Auges 14,0 mmHg. Der geringste gemessene Wert zeigte 8,0 und der größte 30,0 mmHg. Der Wert von 41,0 mmHg wurde präoperativ gemessen und ist damit nicht Folge der Operation. Auch zwei Werte mit 30,0 mmHg, die präoperativ als hohe Werte auffallen, sind nicht die Folge einer ppV. Ein postoperativer Wert mit 30,0 mmHg wurde 30 Monate nach erfolgter Operation gemessen. Weitere erhöhte Werte des operierten Auges wurden postoperativ nicht gemessen, obwohl temporäre sekundäre Glaukome durch die Endotamponade und durch Steroidresponder oder entzündungsbedingt durchaus zu erwarten wären. Die IOD-Werte der kontralateralen Augen sind alle im Normbereich. Eine grundsätzliche Problematik bezüglich des postoperativ langfristig induzierten Glaukoms ist unserer Studie zufolge nicht zu erwarten.

Bei der subjektiven Einschätzung waren 9 % der Patienten mit dem Operationsergebnis sehr zufrieden, 85 % waren zufrieden und 6 % waren unzufrieden, da unter anderem das räumliche Sehen gestört war, damit die Abstandseinschätzung schwer fiel und seit der Operation Doppelbilder gesehen wurden. Einen starken Einfluss auf die postoperative subjektive Zufriedenheit hatte vor allem die Reduktion der Metamorphopsien, die sich bei trockener Makulasituation einstellt. Bei der optischen Kohärenztomographie waren 94 % der untersuchten Makula trocken, eine sub- bzw. intraretinale Flüssigkeitsansammlung war hier nicht feststellbar. Die Gesichtsfeldbestimmung nach Goldmann ergab, wie zu erwarten war, bei 82 % der Patienten ein Zentralskotom. 15 % hatten eine leichte zirkumferente periphere Gesichtsfeldeinschränkung. Bei 9 % war eine deutliche periphere Gesichtsfeldeinschränkung feststellbar. 3 % der Patienten war es nicht möglich, mit dem operierten Auge zu fixieren.

Mittels Fluoreszenzangiographie wurde bei 6 % der Fälle ein Rezidiv bzw. ein beginnendes Rezidiv erkennbar. Die Hälfte davon stand in Verbindung mit einer exsudativen Netzhautablösung in Form einer flächigen Farbstoffleckage. Die planimetrische Bestimmung der RPE-Defektgröße reichte von 5,3 mm² bis 90,4 mm². Funduskopisch fand sich die Makula in 87 % trocken, wobei dies alle rezidivfreien Augen betrifft. Zu den wichtigsten perioperativen komplikativen Befunden zählen: Eine subretinale Blutung mit 17 %, das CNV-Rezidiv mit 13 % und die Netzhautablösung mit 6 %. Der postoperative retinale Pigmentepitheldefekt findet sich bei jedem Auge, bei dem eine CNV-Membran extrahiert wurde. Das Problem des retinalen PE-Defektes wurde von Heussen et al. (2008) nach erfolgter Membranextraktion mit einer autologen choroid/RPE-Translokation aus der Peripherie versucht zu behandeln. Hierbei zeigte sich bei den 30 behandelten Patienten 1 Jahr postoperativ bei 6 Patienten eine Visusstabilisierung, bei 5 Patienten kam es zu einer Sehschärfeverbesserung und 19 hatten eine Visusverschlechterung. Zusätzlich wurden 11 Rezidive innerhalb der einjährigen Nachbeobachtungszeit verzeichnet. Dies entspricht unseren Zahlen ohne RPE-Transplantation.

Innerhalb unserer Studie war der vordere Augenabschnitt (Linsenstatus) von Interesse, weil eine Katarakt den Visus unter Umständen sehr stark beeinflussen kann. Wie zu erwarten war, waren fast alle Patienten mit einer ppV nach einem Intervall pseudophak. Der kataraktogene Faktor der ppV ist in vielen Arbeiten beschrieben. Auch aufgrund der Altersverteilung der Patienten ist mit einer erhöhten Kataraktinzidenz zu rechnen.

Die operierten Augen waren präoperativ zu 29 % pseudophak und zu 71 % phak. Postoperativ waren 80 % pseudophak, 19 % phak und 1 % aphak. Das Visusverhalten des operierten Auges in Abhängigkeit vom Linsenstatus zeigt, dass der Visus präoperativ in allen drei Gruppen (pseudophak, phak, aphak) besser war. Eine linsenbedingte Sehmin- derung in der Gruppe der operierten Augen ist präoperativ bei mindestens 29 % und postoperativ bei mindestens 80 % der pseudophaken Augen auszuschließen. Auch wa- ren die Patienten an dem nicht vitrektomierten Auge postoperativ zu 27 % pseudophak. Der phake Anteil betrug 71 %. Auch hier sind etwas bessere präoperative Visusbefunde in den beiden Gruppen phak und pseudophak feststellbar. Postoperativ ist die Visus- minderung innerhalb der pseudophaken Gruppe am deutlichsten, was ebenfalls nicht für eine linsenabhängige Visusreduktion spricht.

Der Anteil der unmittelbar postoperativen subretinalen Nachblutungen beläuft sich auf 17 % des Gesamtkollektivs. Diese fanden sich unmittelbar um die Operationsstelle, welche sich spontan resorbierten. Lediglich bei 5 % musste eine Lavage durchgeführt werden. Die postoperativen subretinalen Blutungen waren fast ausnahmslos sehr gerin- ge Blutungen, die durch die Ruptur der zuführenden Gefäße zur CNV bei Membranex- traktion hervorgerufen wurden. Die Tatsache, dass nur 5 % re-vitrektomiert werden mussten, unterstreicht diese Aussage. Patienten, bei denen es im unmittelbaren Bereich der Makula zu Nachblutungen gekommen war, gehörten wegen der dadurch verursach- ten starken Sehverschlechterung auch zu jener Gruppe, die re-vitrektomiert wurden. Submakuläre Blutungen werden auch nach erfolgter photodynamischer Therapie be- schrieben. Die von Diaz-de-Durana-Santa-Coloma et al. (2006) durchgeführte Studie zeigt eine Inzidenz von 1,58 % bei 504 nachuntersuchten PDT behandelten Augen. Die- ser Wert befindet sich noch im unteren Bereich der in der Weltliteratur beschriebenen 0,24-9 %. Ein Fall einer massiven Blutung nach erfolgter PDT wird von Hartmann et al. (2008) beschrieben: Hier kam es vier Tage nach erfolgter PDT-Injektion bei einer ok- kulten Neovaskularisation zu einer 6 Papillendurchmesser (PD) großen submakulären Blutung. Das Problem der subretinalen Blutung zeigt sich somit auch bei der alternati- ven PDT. Nach unserer Datenlage mussten zwei Drittel der Patienten mit Glaskörper- einblutungen bei fehlender Aufklärungstendenz re-vitrektomiert werden. Wenn keine Aufklärungstendenz erkennbar war, erfolgte die Re-Operation im zeitlichen Intervall von 1 bis 3 Wochen. Insgesamt wurden bei 6 % des Patientenkollektivs GK-

Nachblutungen beobachtet. Kombinierte GK- und subretinale Nachblutungen kamen bei 2 % vor. Hier ist eine subretinale Blutung im Bereich der Retinotomiestelle zu vermuten, die sich intraoperativ bestätigte. Auch Membranen, die direkt neben oder unter einer Retinotomiestelle liegen, können nach Membranextraktion für GK-Blutungen ursächlich sein. Eine antikoagulative Medikation mit Phenprocoumon war bei 1 % der Patienten bekannt. Auffällig in der Gruppe der Avastinbehandlungen war, dass es postoperativ zu keiner subretinalen Blutung kam. Möglicherweise ist hierfür die hämostatische Wirkung des Avastins ursächlich. Zu nennen ist jedoch die kleine Fallzahl von 5 Patienten in dieser Gruppe. Jeder fünfte Patient, der anamnestisch photodynamisch vorbehandelt wurde (insgesamt 10 %), hatte postoperativ eine subretinale Blutung. Insgesamt waren es zwei Patienten. Netzhautablösungen wurden zusammen mit subretinalen Blutungen nicht beobachtet. Zusammen mit einer GK-Blutung wurde die Ablatio retinae zweimal diagnostiziert. Bei einer Netzhautablösungsrate von insgesamt 6 % entsprechen diese zwei Fälle 33 %, d. h. jede dritte rhegmatogene Netzhautablösung zeigte sich klinisch zusammen mit einer GK-Blutung. Das Risiko eine Glaskörpereinblutung nach Netzhautablösung zu erleiden ist erhöht. Da die Ablatio konsekutiv eine Vitrektomie notwendig macht entspricht die Behandlung der Netzhautablösung der GK-Blutung und ist somit in der Folge für den Patienten nicht zusätzlich belastend. Bei einem Patienten mit Netzhautablösung war eine sehr starke Kurzsichtigkeit bekannt, welche das Risiko für eine Ablatio retinae durch periphere Löcher erhöht. Die Gruppe der Rezidive zeigte einen Fall einer Netzhautablösung. Bei den 26 Augen, die mittels Kryokoagulation vorbehandelt worden waren, kam es bei zweien zu einer Ablatio, d. h. die prophylaktische präoperative Kryotherapie der peripheren Netzhaut scheint hier nicht die Netzhautablösungsrate zu reduzieren. Daher wird heute, wie auch bei allen unseren Patienten, intraoperativ eine Kryokoagulation im Bereich der Sklerotomien gesetzt, wobei auf präoperative Kryokoagulation verzichtet wird. Die photodynamische Therapie als Vorbehandlung zeigte kein gleichzeitiges Vorkommen von Netzhautablösungen. Somit scheint die PDT-Vorbehandlung kein Risiko für eine Ablatio retinae darzustellen. Membranneubildungen (CNV) haben sich in 13 % der Fälle gezeigt. 11 % wurden über eine re-ppV entfernt. In einem Fall zeigte das Rezidiv im Verlauf keine Ausbreitungstendenz, sodass auf eine chirurgische Intervention verzichtet wurde. Durch Avastininjektionen ist eines der 13 Rezidive erfolgreich behandelt worden. Drei der mit Avastin

behandelten Augen hatten präoperativ bereits ein Rezidiv. Bei den Augen mit photodynamischer Therapie kam es dreimal zu einem Rezidiv, das entspricht 30%. Bei alleiniger PDT Behandlung beschrieben Potter et Szabo (2007) eine Rezidivrate von 33 % bei einer Fallzahl von 108 behandelten Augen. Ebenfalls hohe Rezidivraten nach erfolgreicher PDT Behandlung beobachtete Donati (2006), wobei der Anteil der Rezidive bei 17,4 % und einer Fallzahl von 69 lag. 33 % Rezidive 4-7 Monate nach intravitrealer Anti-VEGF Injektion beschrieb Sawa et al. (2009) bei einem minimalem Follow-up von 12 Monaten nach der ersten Injektion. Von den 15 behandelten Augen zeigten 3 (=20 %) sogar CNV Neubildungen an anderer Stelle der Netzhaut. Pedersen et al. (2007) bemerkte zwei Monate nach der ersten intravitrealen Bevacizumabinjektion bei 46 % der Patienten Anzeichen, die für ein Rezidiv sprachen. Daher werden heute bei der Anti-VEGF-Therapie mehrere Injektionen im Abstand von 6 Wochen empfohlen. Auffällig bei der kleinen Gruppe der Avastinpatienten ist, dass 4 von 5 eine Re-Vitrektomie bekommen haben. Bei drei Patienten mit besonders aggressiv wachsenden CNVs kam es postoperativ zu einem weiteren Rezidiv, eine Revision erfolgte aufgrund einer Netzhautablösung. Insgesamt betrachtet sind die mit Avastin therapierten Augen mehrfach mit Avastin vorbehandelt und zu einem großen Teil chirurgisch „austherapiert“. Zwei der fünf mit Avastin behandelten Augen hatten eine deutliche postoperative Visusverbesserung, bei einem Patienten ist der Visus gleich geblieben und weitere zwei hatten eine Visusverschlechterung. Da drei der Avastinpatienten deutlich unter dem Durchschnittsalter lagen und das kontralaterale Auge in allen drei Fällen einen Visus von 1,0 und besser verzeichnete, ist zu vermuten, dass es sich bei diesen Patienten um eine frühe oder atypische Form der AMD handelt. Innerhalb des Gesamtkollektivs fällt bei der Untersuchung des kontralateralen Auges die hohe Zahl an AMD Erkrankungen auf, die dort ebenfalls festgestellt wurden. Insgesamt waren es 37 % der Patienten, bei denen kontralateral eine AMD diagnostiziert wurde. Hierbei handelte es sich in erster Linie um die trockene Form, welche nicht behandelt wird. Regelmäßige Funduskopien zusammen mit Amsler-Gitter-Test-Selbstkontrollen können das frühzeitige Erkennen einer beginnenden feuchten AMD an diesen Augen ermöglichen. Die Untergruppe mit einem Junius-Kuhnt-Befund des kontralateralen Auges macht deutlich, wie sich eine nicht behandelte AMD auf das Auge auswirkt. 20 % der untersuchten Patienten hatten kontralateral eine solche AMD im Endstadium. Der Visus betrug an den Junius-Kuhnt-Augen

zum präoperativen Zeitpunkt im Mittel 0,07. Der zuletzt erhobene Visus besaß einen Mittelwert von 0,06. Die Werte eines sehr geringen Visus zeigen deutlich welchen Verlauf eine nicht behandelte AMD nehmen kann. Bei den T-Test-Analysen wurden drei statistisch signifikante positive Gruppenpaare festgestellt. Zum einen die Gruppenpaare: Visus operiertes Auge präoperativ - Visus operiertes Auge postoperativ. Zum Zweiten: Visus kontralaterales Auge präoperativ - Visus kontralaterales Auge postoperativ und das letzte T-Test-positive Gruppenpaar war: vorderer Augenabschnitt (Linsenstatus) operiertes Auge - vorderer Augenabschnitt (Linsenstatus) kontralaterales Auge. Es besteht ein statistischer Unterschied sowohl zwischen den operierten als auch zwischen den kontralateralen Augen prä-/postoperativ. Auch der vordere Augenabschnitt (Linsenstatus) operiertes/kontralaterales Auge ist mit einem p-Wert von 0,001 T-Test-positiv. Eine positive Korrelation konnte bei dem Gruppenpaar: Visus kontralaterales Auge präoperativ - Visus kontralaterales Auge postoperativ festgestellt werden. Um einen Einfluss der Variable Sehschärfeveränderung operiertes Auge bezogen auf die Nachbeobachtungszeit auszuschließen, wurden die Gruppen Nachbeobachtungszeit - Visusdifferenz operiertes Auge auf Korrelation überprüft, wobei das Ergebnis negativ war. Eine statistisch signifikante positive Regression in Bezug auf die Visusdifferenz des operierten Auges zeigte das Alter, der Visus des operierten Auges präoperativ, der Visus des operierten Auges postoperativ und der Visus des kontralateralen Auges postoperativ. Die TAP Studie (1999) zeigt deutlich, dass die Sehkraft bei unbehandelter neovaskulärer AMD innerhalb von 12 Monaten fast vollständig verloren gegangen ist. Im Therapievergleich ist die Ranibizumabtherapie (Anti-VEGF) am wirkungsvollsten, hierbei werden drei intraokuläre Injektionen in Abständen von 6 Wochen verabreicht. Jedoch sind die photodynamische Therapie und die Ranibizumabtherapie nicht immer erfolgversprechend. In diesen Fällen, wie auch bei prä- und subretinalen Blutungen sowie juxtafovealen Membranen, bleibt die chirurgische Therapie Mittel der Wahl und kann über Jahre, wie unsere Untersuchung zeigt, die Sehschärfe auf im Mittel 0,14 stabilisieren. Das periphere Gesichtsfeld bleibt erhalten und das Zentralskotom wird begrenzt. Bei 12% der Patienten ließ sich sogar langfristig ohne weitere Therapien, wie Injektionen oder Laser, eine Lesesehschärfe erreichen. Diese Ergebnisse sollten bei der Bewertung der betreffenden Patienten Berücksichtigung finden.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse der subretinalen Chirurgie bei Patienten mit feuchter altersbedingter Makuladegeneration (FAMD) beschrieben. Dazu untersuchten wir retrospektiv 100 an der Universitätsaugenklinik Marburg operierte Augen aus den Jahren 1995 bis 2005.

Im Nachbeobachtungszeitraum von 3 Monaten bis 10 Jahren verglichen wir die Sehschärfe, die subjektive Zufriedenheit und die Komplikationen sowie das anatomische Ergebnis. Dazu wurden anhand von Krankenakten der Visus, der anatomische Status, die Fluoreszenzangiographie sowie die subjektive Zufriedenheit der Patienten prä- und postoperativ verglichen. Bei 34 Patienten erfolgte postoperativ eine ultrastrukturelle Untersuchung der Makula mit dem OCT. Alle Operationen wurden von einem Operateur vorgenommen, wobei eine Standard 3-port ppV mit Ausräumung des zentralen und peripheren Glaskörpers erfolgte. Über eine Retinotomie an dem temporal oberen Gefäßbogen wurde die subretinale Membran (CNV) mobilisiert und mit einer Mikropinzette entfernt. Eine Lufttamponade wurde durchgeführt. Mit diesem operativen Vorgehen konnte bei 87 % der Augen die feuchte AMD langfristig in eine trockene überführt werden, was die klinischen und angiographischen Kontrollen zeigten. Zu den Komplikationen zählen bei 13% Rezidive, bei 17 % unmittelbar postoperativ subretinale Nachblutungen und bei 6 % der Patienten Netzhautablösungen. Intraoperativ wurde bei 46 Augen gleichzeitig eine Kataraktoperation durchgeführt. 29 Augen waren bereits pseudophak, 19 Augen hatten am Ende des Untersuchungszeitraumes noch die kristalline Linse (eigene Linse). Die Sehschärfe betrug präoperativ $x=0,20$ (von 0,00- bis 0,70). Am Ende des Untersuchungszeitraumes zeigte der Visus einen Mittelwert von $x=0,14$ (von 0,00- bis 1,00). Die Sehschärfe war dabei abhängig von der Lage und Größe der subretinalen Membranen und der daraus resultierenden Größe des retinalen PE-Defektes. Die beste Visusentwicklung zeigten Augen mit juxtapapillärer CNV und kleinen juxtafovealen Membranen, die postoperativ subfoveal ein intaktes RPE hinterließen. Sehr schlechter Visus fand sich bei Patienten mit CNV-Rezidiven und subretinalen Fibrosen. Diese Fibrosen waren aber nur bei 2 % der Augen aufgetreten und umschrieben. In keinem Verlauf zeigte sich eine große fibröse Narbe (Junius-Kuhnt-Narbe), wie sie typischerweise bei unbehandelter FAMD mit großem Zentralskotom auftritt. Subjek-

tiv zufrieden waren 94 % der 34 befragten Patienten, 6% waren unzufrieden. Ein Lesevisus fand sich bei 12 % der Patienten. Der Anspruch, ein einmal eingebüßtes Lesevermögen durch eine Operation wieder zu erlangen, ist mit der subretinalen Chirurgie nur in Ausnahmen zu erreichen. Andere Therapien wie die PDT jedoch verzögern nur den Verlauf der Sehverschlechterung. Eine Besserung wird hier nur selten beschrieben. Auch die durchgeführte Anti-VEGF-Therapie mit Avastin und Lucentis wies nur bei 40 % der Patienten eine zum Teil kurzfristige Visusbesserung auf. Über einen längeren Zeitraum betrachtet wird hier mit einem hohen zeitlichen, finanziellen und operativen Aufwand bei den meisten Patienten lediglich die Progredienz der Erkrankung verzögert, wobei ca. 30 % aller Patienten überhaupt nicht auf diese Therapie ansprechen. Mit der subretinalen Chirurgie wird durch einen einmaligen invasiven Eingriff ein anatomisch und funktionell stabiles Ergebnis erreicht, welches nur bei 20 % der Patienten weiterer Intervention bedarf. Die oft alten mit weiteren Erkrankungen behafteten Patienten gelangen dabei nicht in eine nicht endende Injektionskette, die ihr Leben weiter bestimmt, bei fraglichem funktionellen Erfolg. Die Indikation zur subretinalen Chirurgie sehen wir heute in folgenden Fällen: 1. Bei Versagen der Anti-VEGF-Therapie (3-6 Spritzen ohne Wirkung). 2. Bei subretinalen Blutungen. 3. Bei ausgeprägten Glaskörpertraktionen (evtl. auch nur eine ppV ohne subretinale CNV-Extraktion, da ein bekannter GK-Zug VEGF hochregulieren kann). 4. Bei juxtafovealen, juxtapapillären CNV's, da diese eine gute Visusprognose wegen subfovealem RPE haben. Zusätzliche RPE-Transplantationen haben bisher keine besseren Ergebnisse dieser Chirurgie erbracht. Die Kombination von Chirurgie und antientzündlichen Adjuvantien, wie Cortison (Triamcinolon) und Anti-VEGF, reduziert intraoperativ angewendet die Zahl der Rezidivmembranen deutlich. Zu schweren Komplikationen kam es nicht. Eine überschaubare Zahl an Nachblutungen und umschriebenen Netzhautablösungen entspricht den Angaben, wie sie auch bei der Glaskörperchirurgie bei anderen Indikationen der Makulachirurgie wie Makulapucker und Makulalöchern beschrieben ist. Diese können mit einer Re-Vitrektomie und Luftendotamponade beherrscht werden. Mit der Chirurgie lassen sich bei fast allen Augen große zentrale Kuhnt-Junius-Narben mit entsprechenden großen Zentralskotomen vermeiden. Die subretinale Chirurgie mit einer Makulatranslokation zu kombinieren, ist heute nur in Ausnahmefällen gerechtfertigt, wenn bei raschem Visusverlust durch subretinale Blutungen die Lyse-Therapie nicht anspricht. Unsere

Ergebnisse zeigen, dass die subretinale Chirurgie auch in nächster Zukunft ihren Stellenwert in der Behandlung der feuchten AMD haben sollte.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Abe T.; Yoshida M.; Tomita H.; Kano T.; Nakagawa Y.; Sato M.; Wada Y.; Fuse N.; Yamada T.; Tamai M.: Functional analysis after auto iris pigment epithelial cell transplantation in patients with age-related macular degeneration; The Tohoku journal of experimental medicine 189 (1999)
- 2 Abe T.; Tomita H.; Kano T.; Yoshida M.; Ohashi T.; Nakamura Y.; Nishikawa S.; Tamai M.: Autologous iris pigment epithelial cell transplantation in monkey sub-retinal region; Current eye research 20 (2000)
- 3 Algvere P.V.; Gouras P.; Dørgård Kopp E.: Long-term outcome of RPE allografts in non-immunosuppressed patients with AMD; European journal of Ophthalmology 9 (1999)
- 4 Aisenbrey S.; Gelissen F.; Szurman P.; Bartz-Schmidt K.U.: Surgical treatment of peripapillary choroidal neovascularisation; British Journal of Ophthalmology 91 (2007)
- 5 Bindewald A.; Roth F.; van Meurs J.; Holz F.G.: Transplantation von retinalem Pigmentepithel (RPE) nach CNV-Exzision bei altersabhängiger Makuladegeneration; Ophthalmologie 101 (2004)
- 6 Baatz H.; Darawsha R.; Ackermann H.; Scharioth G.B.; de Ortueta D.; Pavlidis M.; Hattenbach L.O.: Phacoemulsification Does Not Induce Neovascular Age-Related Macular Degeneration; Investigative Ophthalmology & Visual Science 49 (2008)
- 7 Benner J.D.; Hay A.; Landers M.B.^{3rd}; Hjelmeland L.M.; Morse L.S.: Fibrinolytic-assisted removal of experimental subretinal hemorrhage within seven days reduces outer retinal degeneration.; Ophthalmology 101 (1994)
- 8 Bennett S.R.; Folk J.C.; Blodi C.F.; Klugman M.: Factors prognostic of visual outcome in patients with subretinal hemorrhage.; American Journal of Ophthalmology 109 (1990)
- 9 Blair M.P.; Apte R.S.; Miskala P.H.; Bressler S.B.; Goldberg M.F.; Schachat A.P.; Bressler N.M.: Retrospective case series of juxtafoveal choroidal neovascularization treated with photodynamic therapy with verteporfin; Retina 24 (2004)
- 10 Bressler N.M.; Bressler S.B.; Fine S.L.: Neovascular (Exudative) Age-Related Macular Degeneration; Survey of Ophthalmology 32 (1988)
- 11 Bressler N.M.; Bressler S.B.: Photodynamic therapy with verteporfin (Visudyne): impact on ophthalmology and visual sciences.; Investigative Ophthalmology & Visual Science 41 (2000)

- 12 Bressler N.M.; Bressler S.B.; Haynes L.A.; Hao Y.; Kaiser P.K.; Miller J.W.; Naor J.; Potter M.J.; Pournaras C.J.; Reaves A.; Rosenfeld P.J.; Schmidt-Erfurth U.; Slakter J.S.; Strong A.; Vannier S.: Verteporfin therapy for subfoveal choroidal neovascularisation in age-related Macular degeneration: four-year results of an open-label extension of 2 randomized clinical trials: TAP Report No. 7.; Archives of Ophthalmology 123 (2005)
- 13 Brown D.M.; Michels M.; Kaiser P.K.; Heier J.S.; Sy J.P.; Ianchulev T.; AN-CHOR Study Group.: Ranibizumab versus Verteporfin Photodynamic Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Two-Year Results of the AN-CHOR Study; Ophthalmology 116 (2009)
- 14 Charbel I.P.; Scholl H.P.; Holz F.G.; Knolle P.; Kurts C.: Das Komplementsystem und dessen mögliche Beteiligung an der Pathogenese der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD); Ophthalmologie 102 (2005)
- 15 Chong E.W.; Kreis A.J.; Wong T.Y.; Simpson J.A.; Guymer R.H.: Alcohol Consumption and the Risk of Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis; American Journal of Ophthalmology 145 (2008)
- 16 Crafoord S.; Geng L.; Seregard S.; Algvere P.V.: Experimental transplantation of autologous iris pigment epithelial cells to the subretinal space; Acta ophthalmologica Scandinavica 79 (2001)
- 17 De Juan E Jr.; Machemer R.: Vitreous surgery for hemorrhagic and fibrous complications of age-related macular degeneration.; American Journal of Ophthalmology 105 (1988)
- 18 Diaz-de-Durana-Santa-Coloma E.; Fernandez-Ares M.L.; Iturralde-Errea D.; Salazar-Diez J.L.; Vazquez-Cruchaga E.; Lopez-Garrido J.A.: Submacular hemorrhage following photodynamic therapy in the treatment of choroidal neovascularization; Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia 81 (2006)
- 19 Dib E.; Maia M.; Longo-Maugeri I.M.; Martins M.C.; Mussalem J.S.; Squaiella C.C.; Penha F.M.; Magalhaes O.; Rodrigues E.B.; Farah M.E.: Subretinal Bevacizumab Detection after Intravitreal Injection in Rabbits; Investigative Ophthalmology & Visual Science 49 (2008)
- 20 Donati G.: Frequency of recurrence after Verteporfin photodynamic therapy in AMD; Journal francais d'ophtalmologie 29 (2006)
- 21 Eckardt C.; Eckardt U.; Conrad H.G.: Macular rotation with and without counter-rotation of the globe in patients with age-related macular degeneration.; Graefe's archive for clinical and experimental Ophthalmology 237 (1999)
- 22 Eter N.; Bindewald A.; Roth F.; Holz F.G.: OCT bei altersabhängiger Makuladegeneration; Ophthalmologie 101 (2004)
- 23 Eter N.: Optische Kohärenztomographie; Ophthalmologie 101 (2004)
- 24 Eugene de Juan J.; Loewenstein A.; Bressler N.M.; Alexander J.: Translocation of the retina for management of subfoveal choroidal neovascularisation. II : A preliminary report in humans. American Journal of Ophthalmology 125 (1998)

- 25 Evans J.r.; Henshaw K.: Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular Degeneration; Cochrane database of systematic reviews 23 (2008)
- 26 Falkenstein I.A.; M.D.; Cheng L.; M.D.; Morrison V.L.; M.D.; Kozak I.; M.D.; Tammewar A.M.; M.D.; Freeman W.R.; M.D.: Standardized visual acuity results associated with primary versus secondary Bevacizumab (Avastin) treatment for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration; Retina 27 (2007)
- 27 Feskanich D.; Cho E.; Schaumberg D.A.; Colditz G.A.; Hankinson S.E.: Menopausal and reproductive factors and risk of age-related macular degeneration; Archives of Ophthalmology 126 (2008)
- 28 Finger R.P.; Fleckenstein M.; Scholl H.P.; Holz F.G.: Therapeutic anti-VEGF in ophthalmology: physiopathology and treatment of age- related macular degeneration; Pharmazie in unserer Zeit 36 (2007)
- 29 Fraser-Bell S.; Wu J.; Klein R.; Azen S.P.; Hooper C.; Foong A.W.; Varma R.; Los Angeles Latino Eye Study Group.: Cardiovascular Risk Factors and Age-related Macular Degeneration: The Los Angeles Latino Eye Study; American Journal of Ophthalmology 145 (2008)
- 30 Freedman S.F.; Seaber J.H.; Buckley E.G.; Enyedi L.B.; Toth C.A.: Combined superior oblique muscle recession and inferior oblique muscle advancement and transposition for cyclotorsion associated with macular translocation surgery.; Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus 4 (2000)
- 31 Garg S.; Brod R.; Kim D.; Lane R.G.; Maguire J.; Fischer D.; Retinal pigment epithelial tears after intravitreal bevacizumab injection for exudative age-related macular degeneration; Clinical & experimental ophthalmology 36 (2008)
- 32 Glatt H.; Machemer R.: Experimental subretinal hemorrhage in rabbits.; American Journal of Ophthalmology 94 (1982)
- 33 Gouras P.; Flood M.T.; Kjedybye H.; Bilek M.K.; Eggers H.: Transplantation of cultured human retinal epithelium to Bruch's membrane of the owl monkey's eye: Current eye research 4 (1985)
- 34 Guymer R.; Bird A.C.: Age changes in bruch's membrane and related structures; Progress in retinal and eye research 18 (1999)
- 35 Hanscom T.A.; Diddie K.R.: Early surgical drainage of macular subretinal hemorrhage.; Archives of Ophthalmology 105 (1987)
- 36 Hartmann L.; Adenis J.P.; Robert P.Y.: Massive hemorrhage following photodynamic therapy in exudative ARMD; Journal francais d'ophtalmologie 31 (2008)
- 37 Hermans P.; Lommatzsch A.; Bornfeld N.; Pauleikhoff D.: Angiographisch-histologische Korrelation der späten exsudativen altersabhängigen Makuladegeneration; Ophthalmologie 100 (2003)

- 38 Herzlich A.A.; Tuo J.; Chan C.C.: Peroxisome proliferator-activated receptor and age-related macular degeneration; PPAR Research (2008)
- 39 Heussen F.M.; Fawzy N.F.; Joeres S.; Lux A.; Maaijwee K.; Meurs J.C.; Kirchhof B.; Jousseaume A.M.: Autologous translocation of the choroid and RPE in age-related macular degeneration: 1-year follow-up in 30 patients and recommendations for patient selection; Eye 22 (2008)
- 40 Holz F.G.; Miller D.W.: Pharmakologische Therapie der altersabhängigen Makuladegeneration; Ophthalmologie 100 (2003)
- 41 Holz F.G.; Pauleikhoff D.; Spaide R.F.; Bird A.C.: Altersabhängige Makuladegeneration; Springer Verlag, 2. Auflage (2004); Berlin, Heidelberg, New York
- 42 Holz F.G.; Kirchhof B.: Prävention der altersabhängigen Makuladegeneration; Ophthalmologie 98 (2001)
- 43 Holz F.G.; Pauleikhoff D.: Die altersabhängige Makuladegeneration. 2. Therapeutische Ansätze; Ophthalmologie 93 (1996)
- 44 Holz F.G.: Neue Therapieansätze für die altersabhängige Makuladegeneration; Ophthalmologie 100 (2003)
- 45 Hörle S.; Pöstgens H.; Schmidt J.; Kroll P.: Pigment epithelium defects after submacular surgery for choroidal neovascularisation: First results; Ophthalmologica 214 (2000)
- 46 Hudson H.L.; Frambach D.A.; Lopez P.F.: Relation of the functional and structural fundus changes after submacular surgery for neovascular age-related macular degeneration.; The British Journal of Ophthalmology 79 (1995)
- 47 Kaiser P. K.: Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 5-year results of two randomized clinical trials with an open-label extension – TAP Report No. 8; Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology 244 (2006)
- 48 Klein R.; Knudtson M.D.; Cruickshanks K.J.; Klein B.E.K.: Further observations on the association between smoking and the long-term incidence and progression of age-related macular degeneration; Archives of Ophthalmology 126 (2008)
- 49 Kociok N.; Heppkeausen H.; Schraermeyer U.; Esser P.; Thumann G.; Grisanti S.; Heimann K.: The mRNA expression of cytokines and their receptors in cultured iris pigment epithelial cells: a comparison with retinal pigment epithelial cells; Experimental eye research 67 (1998)
- 50 Lambert H.M.; Capone A Jr.; Aaberg T.M.; Sternberg P Jr.; Mandell B.A.; Lopez P.F.: Surgical excision of subfoveal neovascular membranes in age-related macular degeneration.; American Journal of Ophthalmology 113 (1992)
- 51 Lappas A.; Weinberger A.W.; Foerster A.M.; Kube T.; Rezai K.A.; Kirchhof B.: Iris pigment epithelial cell translocation in exudative age-related macular degeneration. A pilot study in patients.; Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology 238 (2000)

- 52 Lewis H.; VanderBrug Medendorp S.: Tissue plasminogen activator-assisted surgical excision of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: a randomized, double-masked trial.; *Ophthalmology* 104 (1997)
- 53 Lindsey P.S.; Michels R.G.; Luckenbach M.; Green W.R.: Ultrastructure of epiretinal membrane causing retinal starfold.; *Ophthalmology* 90 (1983)
- 54 Lo Giudice G.; De Belvis V.; Piermarocchi S.; Galan A.; Prosdocimo G.: Acute visual loss and chorioretinal infarction after photodynamic therapy combined with intravitreal triamcinolone; *European Journal of Ophthalmology* 18 (2008)
- 55 Lommatzsch A.; Spital G.; Trieschmann M.; Pauleikhoff D.: Intraokulare Injektion von Bevacizumab; *Ophthalmologie* 104 (2007)
- 56 Maaijwee K.; Missotten T.; Mulder P.; van Meurs J.C.: Influence of intraoperative course on visual outcome after an RPE-choroid Translocation; *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 49 (2008)
- 57 Machemer R.; Steinhorst U.H.: Retinal separation, retinotomy, and macular relocation: 2. A surgical approach for age-related macular degeneration?; *Graefe's archive for clinical and experimental Ophthalmology* 231 (1993)
- 58 Mackensen G.; Neubauer H.: *Augenärztliche Operationen 2.*; Springer-Verlag, 1988; Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo
- 59 Majji A.B.; de Juan E. Jr.: Retinal pigment epithelial autotransplantation: morphological changes in retina and choroid; *Graefe's archive for clinical and experimental Ophthalmology* 238 (2000)
- 60 Mandelcorn M.S.; Menezes A.V.: Surgical removal of subretinal hemorrhage and choroidal neovascular membranes in acute hemorrhagic age-related macular degeneration.; *Canadian Journal of Ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie* 28 (1993)
- 61 Metelitsina T.I.; Grunwald J.E.; DuPont J.C.; Ying G-S.; Brucker A.J.; Dunaief J.L.: Foveolar choroidal circulation and choroidal neovascularisation in age-related Macular Degeneration; *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 49 (2008)
- 62 Meyers S.M.; Greene T.; Gutman F.A.: A twin study of age-related macular degeneration; *American Journal of Ophthalmology* 120 (1995)
- 63 Michels S.; Rosenfeld P.J.: Treatment of neovascular age-related macular degeneration with Ranibizumab/Lucentis; *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 222 (2005)
- 64 Miller D.W.; Joussen A.M.; Holz F.G.: Die molekularen Mechanismen der neovaskulären AMD; *Ophthalmologie* 100 (2003)
- 65 Miller J.W.; Walsh A.W.; Kramer M.; Hasan T.; Michaud N.; Flotte T.J.; Haimovici R.; Gragoudas E.S.: Photodynamic Therapy of Experimental Choroidal Neovascularization Using Lipoprotein-Delivered Benzoporphyrin; *Archives of Ophthalmology* 113 (1995)
- 66 Müller-Velten R.; Michels St.; Schmidt-Erfurth U.; Laqua H.: Photodynamische Therapie: erweiterte Indikationen; *Ophthalmologie* 100 (2003)

- 67 Naumann G. O. H.: Pathologie des Auges 1. und 2.; Springer Verlag, 2. Auflage (1997) Berlin
- 68 Neuner B.; Wellmann J.; Dasch B.; Behrens T.; Claes B.; Dietzel M.; Pauleikhoff D.; Hense H.W.: Modeling smoking history: a comparison of different approaches in the MARS study on age-related maculopathy; *Annals of epidemiology* 17 (2007)
- 69 Newsome D.A.; Swartz M.; Leone N.C.; Elston R.C.; Miller E.: Oral zinc in macular degeneration.; *Archives of Ophthalmology* 106 (1988)
- 70 Ohji M.; Fujikado T.; Kusaka S.; Hayashi A.; Hosohata J.; Ikuno Y.; Sawa M.; Kubota A.; Hashida N.; Tano Y.: Comparison of three techniques of foveal translocation in patients with subfoveal choroidal neovascularization resulting from age-related macular degeneration.; *American Journal of Ophthalmology* 132 (2001)
- 71 Pauleikhoff D.; Barondes M.J.; Minassian D.; Chisholm I.H.; Bird A.C.: Drusen as risk factors in age-related macular disease; *American Journal of Ophthalmology* 109 (1990)
- 72 Pauleikhoff D.; Holz F.G.: Die altersabhängige Makuladegeneration. 1. Epidemiologie, Pathogenese und diagnostische Differenzierung; *Ophthalmologe* 93 (1996)
- 73 Pauleikhoff D.; van Kuijk F.J.; Bird A.C.: Makuläres Pigment und altersabhängige Makuladegeneration; *Ophthalmologe* 98 (2001)
- 74 Pauleikhoff D.: Neovascular age-related macular degeneration. Natural history and treatment outcomes; *Retina, The journal of retinal and vitreous diseases* 25 (2005)
- 75 Pedersen R.; Soliman W.; Lund-Andersen H.; Larsen M.: Treatment of choroidal neovascularisation using intravitreal bevacizumab; *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 85 (2007)
- 76 Potter M.J.; Szabo S.M.: Recurrence of choroidal neovascularisation after photodynamic therapy in patients with age-related macular degeneration; *British Journal of Ophthalmology* 91 (2007)
- 77 Pschyrembel: Klinisches Wörterbuch, 258. Auflage (1998); Berlin, New York
- 78 Rehak M.; Fric E.; Wiedemann P.: Lutein and antioxidants in the prevention of age-related macular degeneration; *Ophthalmologe* 105 (2008)
- 79 Rezai K.A.; Lappas A.; Kohen L.; Wiedemann P.; Heimann K.: Comparison of tight junction permeability for albumin in iris pigment epithelium and retinal pigment epithelium in vitro; *Graefe's archive for clinical and experimental Ophthalmology* 235 (1997)
- 80 Rosenfeld P.J.; Brown D.M.; Heier J.S.; Boyer D.S.; Kaiser P.K.; Chung C.Y.; Kim R.Y.: Bevacizumab vs Ranibizumab treatment for age-related macular degeneration; *Archives of Ophthalmology* 125 (2007)
- 81 Rudolf M.; Clark M.E.; Chimento M.F.; Li C.M.; Medeiros N.E.; Curcio C.A.: Prevalence and Morphology of Druse Types in the Macula and Periphery of Eyes

- with Age-Related Maculopathy; Investigative Ophthalmology & Visual Science 49 (2008)
- 82 Sachsenweger Matthias.: MLP Duale Reihe, Augenheilkunde; Hippokrates-Verlag, 1993; Stuttgart
 - 83 Sawa M.; Gomi F.; Tsujikawa M.; Sakaguchi H.; Tano Y.: Long-terms results of intravitreal bevacizumab injection for choroidal neovascularization secondary to angioid streaks; American Journal of Ophthalmology 148 (2009)
 - 84 Schachat A.P.: New treatments for age-related macular degeneration; Ophthalmology 112 (2005)
 - 85 Schiebler Schmidt.: Anatomie; Springer Verlag, 8. Auflage (2002); Berlin, Heidelberg, New York
 - 86 Schmidt-Erfurth U.; Hasan T.; Gragoudas E.; Michaud N.; Flotte T.J.; Birngruber R.: Vascular targeting in photodynamic occlusion of subretinal vessels.; Ophthalmology 101 (1994)
 - 87 Schmidt-Erfurt U.; Miller J.; Sickenberg M.; Bunse A.; Laqua H.; Gragoudas E.; Zografos L.; Birngruber R.; van den Bergh H.; Strong A.; Manjuris U.; Fsadni M.; Lane A.M.; Piguet B.; Bressler N.M.: Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization: clinical and angiographic examples.: Graefe's archive for clinical and experimental Ophthalmology 236 (1998)
 - 88 Schmidt-Erfurth Ursula MD.; Joan W. Miller MD.; Michel Sickenberg MD.; Horst Laqua MD.; Irene Barbazetto MD.; Evangelos S. Gragoudas MD.; Leonidas Zografos MD.; Bertrand Piguet MD.; Constantin J. Pournaras MD.; Guy Donati MD.; Anne-Marie Lane MPH.; Reginald Birngruber PhD.; Hubert van den Berg PhD.; H. Andrew Strong PhD.; Ulrike Manjuris PhD.; Todd Gray MSPH.; Mario Fsadni MRCOphth.; Neil M. Bressler MD.: Photodynamic Therapy With Verteporfin for Choroidal Neovaskularisation Caused by Age-related Macular Degeneration; Archives of Ophthalmology 117 (1999)
 - 89 Schmidt J.C.: Makulachirurgie 2005-quo vadis?; Ophthalmologische Nachrichten m08/2005
 - 90 Schmidt J.C.; Meyer C.H.; Mennel S.; Hörle S.: Makulatransposition als Therapieoption bei subfovealer Neovaskularisation; Spektrum der Augenheilkunde 18 (2004)
 - 91 Schmidt J.C.; Rodrigues E.B.; Meyer C.H.; Hoerle S.; Kroll P.: A modified technique to stain the internal limiting membrane with indocyanine green; Ophthalmologica 218 (2004)
 - 92 Schmidt J.C.; Rodrigues E.B.; Meyer C.H.; Kroll P.: Is membrane extraction in cases of exudative age-related macular degeneration still up-to-date?; Ophthalmologica 217 (2003)
 - 93 Schmidt J.C.; Mennel S.; Hörle S.; Meyer C.H.: High incidence of vitreomacular traction in recurrent choroidal neovascularisation after repeated photodynamic therapy; British Journal of Ophthalmology 90 (2006)
 - 94 Schmidt J.C.; Meyer C.H.; Mennel S.: Pars-plana vitrectomy with anterior chamber infusion via a paracentesis in pseudophakic eyes; Ophthalmologie 104 (2007)

- 95 Schraermeyer U.; Kayatz P.; Thumann G.; Luther TT.; Szurman P.; Kociok N.; Bartz-Schmidt K.U.: Transplantation of iris pigment epithelium into the choroid slows down the degeneration of photoreceptors in the RCS rat; Graefe's archive for clinical and experimental Ophthalmology 238 (2000)
- 96 Slusher M.M.; O'Steen W.K.: Release of scientific information to the news media.; Archives of Ophthalmology 107 (1989)
- 97 Straub W.; Kroll P.; Küchle H.J.: Augenärztliche Untersuchungsmethoden; Ferdinand Enke Verlag, 2. Auflage (1995); Stuttgart
- 98 Stur M.; Tittl M.; Reitner A.; Meisinger V.: Oral zinc and the second eye in age-related macular degeneration.; Investigative ophthalmology & visual science 37 (1996)
- 99 TAP Study Group.: Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: One-year results of 2 randomized clinical trials – TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy.; Archives of Ophthalmology 117 (1999)
- 100 Tasman W.: History of Retina 1896-1996; Ophthalmology 103 (1996)
- 101 Thomas M.A.; Grand M.G.; Williams D.F.; Lee C.M.; Pesin S.R.; Lowe M.A.: Surgical management of subfoveal choroidal neovascularization.; Ophthalmology 99 (1992)
- 102 Thumann G.; Bartz-Schmidt K.U.; Heimann K.; Schraermeyer U.: Phagocytosis of rod outer segments by human iris pigment epithelial cells in vitro; Graefe's archive for clinical and experimental Ophthalmology 236 (1998)
- 103 Thumann G.; Aisenbrey S.; Schraermeyer U.; Lafaut B.; Esser P.; Walter P.; Bartz-Schmidt K.U.: Transplantation of autologous iris pigment epithelium after removal of choroidal neovascular membranes; Archives of Ophthalmology 118 (2000)
- 104 Thumann G.: Development and cellular functions of the iris pigment epithelium; Survey of Ophthalmology 45 (2001)
- 105 Toth C.A.; Benner J.D.; Hjelmeland L.M.; Landers M.B. 3rd.; Morse L.S.: Ultra-microsurgical removal of subretinal hemorrhage in cats.; American Journal of Ophthalmology 113 (1992)
- 106 Toth C.A.; Freedman S.F.: Macular translocation with 360-degree peripheral retinectomy impact of technique and surgical experience on visual outcomes.; Retina 21 (2001)
- 107 Treister G.; Machemer R.: Results of vitrectomy for rare proliferative and hemorrhagic diseases.; American Journal of Ophthalmology 84 (1977)
- 108 Vedula S.; Krzystolik M.: Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration; Cochran database of systematic reviews 16 (2008)
- 109 Wade E.C.; Flynn H.W. Jr.; Olsen K.R.; Blumenkranz M.S.; Nicholson D.H.: Subretinal hemorrhage management by pars plana vitrectomy and internal drainage; Archives of Ophthalmology 108 (1990)

- 110 Weigert G.; Michels S.; Sacu S.; Varga A.; Prager F.; Geitzenauer W.; Schmidt-Erfurth U.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy versus photodynamic therapy plus Intravitreal triamcinolone for neovascular age-related macular degeneration: 6-month results of a prospective, randomised, controlled clinical study; British Journal of Ophthalmology 92 (2008)
- 111 Weiß.: Basiswissen Medizinische Statistik; Springer Medizin Verlag, 4. Auflage (2008); Heidelberg

7. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren in Marburg:

Aumüller, Austermann, Coca, Dibbets, Dünne, Feuser, Flores de Jacoby, Gente,
Glörfeld, Gudermann, Hasilik, Holzheidt, Höffken, Koolmann, Lehmann, Lill,
Lotzmann, Maier, Mandrek, Mengel, Mittag, Pieper, Radsack, Ramaswamy, Rogausch,
Seitz, Sonntag, Stiletto, Stachniss, Stelzel, Stoll, Suske, Umstadt, Weihe, Werner

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. J. Schmidt für die Überlassung des Themas, das große Interesse, das Sie dieser Arbeit stets entgegenbrachten und die bei der Ausführung erwiesene Unterstützung.

Sie haben mir auf diese Weise gezeigt, wie wissenschaftlich gearbeitet wird und haben mich stets zu kritischem Denken angeregt.

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Schmidt, Bereich Fotolabor, für die schnelle und unkomplizierte Anfertigung der Fluoreszenzangiogramme bedanken.

Besonderer Dank gilt auch Frau C. Ocklenburg vom Institut für Medizinische Statistik der RWTH Aachen, welche mir bei der statistischen Auswertung behilflich war.

Dem Poliklinikteam der Universitätsaugenklinik Marburg danke ich für die stetige Unterstützung bei der Patientennachuntersuchung.

Weiterhin danke ich F. Fisie für das schnelle und unkomplizierte Korrekturlesen dieser Arbeit.

Meinen Eltern danke ich, dass sie diese Arbeit möglich gemacht haben.

Die vorangegangenen Danksagungen wären mehr als unvollständig, wenn nicht gesondert zum Ausdruck gebracht würde, wie sehr mir J. Hötzel insbesondere bei der Korrektur dieser Arbeit behilflich war. Ihr gilt mein besonderer Dank.